

UNIVERSITÉ DE CAEN

FACULTÉ DE MÉDECINE

ANNÉE 1976

N° 276

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE
(DIPLOME D'ÉTAT)

HYPERALDOSTERONISME PRIMAIRE A PROPOS DE DEUX CAS

PAR

NOËL BLIN

Né le 8 Janvier 1947 à Juvigny-le-Tertre (Manche)

Présentée et soutenue publiquement le : 25 FEV. 1976

Président : M. LEMÉNAGER, Professeur.



A ma Mère

A mon Père

En témoignage de mon affection et de ma reconnaissance
pour tous les sacrifices qu'ils ont faits

A ma Femme et à mon Fils.

A mon Président de thèse

Monsieur le Professeur Jacques LEMENAGER

Qu'il soit remercié pour l'amabilité avec laquelle
il a accepté d'être président de cette thèse

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de mon
profond respect.

A Monsieur le Professeur Agrégé P. BEUVE-MERY

Il a été l'inspirateur et le guide de ce travail et ne m'a ménagé ni son temps ni ses conseils. Qu'il veuille bien trouver, ici, le témoignage de ma respectueuse admiration et de ma vive reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Agrégé EVRARD

qui a bien voulu me guider tout au long de ce travail

A Monsieur le Professeur Agrégé POTIER J.C.

qui a aimablement accepté de participer à ce jury.

HYPERALDOSTERONISME PRIMAIRE

A PROPOS DE DEUX CAS

Nous adopterons le plan suivant :

- Introduction
- Observations
- Rappel Biochimique et physiologique à propos de l'ALDOSTERONE
- Rappel physiopathologique du Syndrome de CONN
- Forme typique du Syndrome de CONN
- ANATOMO PATHOLOGIE
- Diagnostic positif différentiel et étiologique
- Traitement
- Suites opératoires
- Résultats à long terme et pronostic
- Discussion
- Conclusions
- Bibliographie

Université de CAEN

FACULTE de MEDECINE

PROFESSEURS

MM.	EVRARD	Clinique chirurgicale A
	FABRE	Physiologie
	FERNANDEZ	Physique médicale
	FOUCAULT	Pathologie expérimentale
	GUIHARD	Pédiatre
	LACROIX	Clinique et pathologie chirurgicale B
	LEMENAGER	Clinique médicale A
	LEVY	Clinique obstétricale
	LHIRONDEL Jean	Clinique médicale infantile
	MOREL Claude	Bactériologie, Virologie
	MORIN	Séméiologie médicale
	OLIVIER	Clinique médicale B
	PHELINE	Anatomie
	POULAIN	Médecine opératoire
	ROUSSELOT	Anatomie pathologique
	SAVINI	Pharmacologie
	VALLA	Médecine générale et thérapeutique
	VILLEY	Clinique médicale C

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM.	DROSDOWSKY	Biochimie médicale
	IZARD	Histologie et embryologie
	POILPRE	Psychiatrie
	THERET	Histologie et embryologie
	THOMAS	Hématologie
	VENEZIA	Pédiatre-génétique

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

MM.	ADAM	Neuro-chirurgie
	AUBRIOT	Orthopédie, traumatologie
	BAZIN	Thérapeutique, réanimation médicale
	BEUVE-MERY	Médecine interne
	BEZARD	Chirurgie générale
	DAVERNE	Electro-radiologie
Mlle	DENIZET	Radiologie
	DESCHAMPS	Dermatologie
	GAUBERTI	Médecine préventive et santé publique, Hygiène
	GIGNOUX	Chirurgie générale
	HOUTTEVILLE	Neurochirurgie
Mme	LECACHEUX	Maladies infectieuses

MM.	LECHEVALIER	Neurologie
	LECOQ	Ophtalmologie
	LEYMARIE	Biochimie médicale
	LOYAU	Rhumatologie
	MANDARD	Anatomie pathologique
	MOREL Pierre	Psychiatrie d'adultes
	MOULIN	Pharmacologie
	MULLER	Gynécologie, obstétrique
	POTIER J.C.	Médecine expérimentale
	POTTIER M.	Physiologie
	QUESNEL	Anesthésiologie
	VERWAERDE	Thérapeutique
	ABBATUCCI	Radiologie (Maître de conférences associé)

INTRODUCTION

En 1955 J. W. CONN (3) rapportait le premier cas d'un syndrome anatomiquement lié à un adénome de la glomérulée de la cortico surrénale.

"Il s'agissait d'une femme de 34 ans qui depuis sept ans, présentait, sur un fond de faiblesse musculaire des accès de paralysie prédominant aux membres inférieurs. Des crises de tétanie, une polyurie avec nycturie étaient par ailleurs signalées. Une hypertension artérielle complétait le tableau clinique".

L'ablation d'un adénome de la cortico surrénale droite entraîna une guérison complète et définitive. Très vite les observations d'hyperaldostéronisme primaire se multiplièrent et en 1964 CONN J. W. (4) pu à partir d'une statistique portant sur 145 cas tirer les grands traits classiques de l'affection.

Nous rapporterons ici deux cas d'hyperaldostéronisme primaire par syndrome de CONN traités dans le Département de Néphrologie du C. H. U. de CAEN et dans la clinique chirurgicale A du C. H. U. de CAEN.

OBSERVATION N° 1

Mademoiselle CAT.... âgée de 22 ans, sans antécédent notable, présente lors d'une visite d'embauche une hypertension artérielle à 17 de maxima ceci en Février 1973. Le Médecin de famille ensuite consulté trouvera une première fois une hypertension artérielle à 20/13, une seconde fois à 17/10.

Cette malade consulte alors le 2 Mai 1973 le Professeur BEUVE-MERY. L'interrogatoire révèle que cette hypertension artérielle est parfaitement supportée en dehors d'une FATIGUE. En effet il n'existe pas

- de céphalée ni de troubles oculaires
- de fourmillements, ni de signe évoquant une spasmophilie
- d'accès de faiblesse ni de pseudo paralysie
- d'accès de sueur
- et pas de dyspnée ni au repos ni à l'effort

la tension artérielle est à 20/13 en position couchée
à 17/11 en position couchée plus repos
ceci au deux bras.

L'auscultation cardiaque permet d'entendre un discret souffle systolique de base. En outre il existe un souffle systolique épigastrique. Les artères périphériques sont bien perçues. Il n'y a pas d'oedème aux membres inférieures. Le toucher vaginal est normal. L'examen de la gorge montre de grosses amygdales cryptiques (angines fréquentes et phlegmons). La palpation des régions lombaires est indolore et normale. Les premiers examens pratiqués avant cette consultation montraient le bilan ionique suivant (9.3.1973).

il 104 mEq/l
Na 143 mEq/l
K 3,1 mEq/l
RA 28 vol.

L'hypokaliémie existait en dehors de la prise de diurétiques, de réglisse en dehors de troubles digestifs ou d'un éventuel régime

urémie 0,30 g
protéines totales 76 g/l
Hématocrite 42
Compte d'Addis HM 160
LM 2600
Protéinurie 0
Glycosurie 0
VMA 3,2 mg/24 h
Cathécolamines 110 γ /24 h

culot urinaire : quelques GB isolés
G.R. = 0
présence d'un proteus qui était sans doute
une souillure. Le médecin traitant a alors
prescrit un traitement à base de gentalline.
cléarence de la créatinine 108 ml/mn
créatinémie 6 mg/l

Conclusions de ce premier examen :

Deux orientations étiologiques sont alors possibles

- une sténose de l'artère rénale puisque cette malade présente un souffle systolique épigastrique
- un hyperaldostéronisme primaire, étant donné son hypokaliémie à 3,1 mEq/l sans traitement ni régime sans prise de réglisse ni perte digestive.

Le 7 Mai 1973 la malade est hospitalisée dans le service du Professeur BEUVE-MERY pour un bilan de son hypertension artérielle.

L'examen clinique n'apporte aucun élément supplémentaire à l'examen pratiqué lors de la première consultation.

- A l'entrée la tension artérielle est à 18/12, le lendemain à 14,5/10,5 en position couchée puis debout. Il existe toujours un discret souffle systolique de base et épigastrique. La palpation des régions lombaires est toujours normale et indolore, il n'existe pas d'œdème des membres inférieurs. Le fond d'oeil est normal de même que le bilan O.R.L.
- l'Electro cardiogramme montre un rythme sinusal à 72/mn
l'axe de Q R S à + 40°, une discrète onde U en V2 et V3 , une discrète H V G avec indice de SOKOLOFF à 46 mm
 $SV_1 + RV_6 = 25 + 21 = 46 \text{ mm}$
Il n'existe pas de sous-décalage de ST ni d'allongement de QT = 0,38 s
- Les examens radiologiques montrent :
 - une radiographie pulmonaire normale (9 Mai 1973)
 - une urographie intraveineuse avec wash out qui ne montre aucune anomalie (9 Mai 1973) (la sécrétion est symétrique dans les délais habituels ; intégrité des cavités pyélocalicielles; absence de résidu ; lavage symétrique) (Dr CARSIN)
 - une artériographie rénale pratiquée le 10 Mai 1973 par le Professeur DENIZET. Cette artériographie montre une bonne injection de l'aorte et des artères iliaques. Il existe une artère rénale) gauche, deux à droite, naissant l'une au dessus de l'autre, au niveau du bord inférieur de L1. Leur ostium apparaît perméable, leur calibre régulier, leur distribution homogène. Les deux reins sont allongés, de dimension assez grande dans le sens de la hauteur mais de forme régulière et symétrique

L'urographie et l'artériographie éliminent donc une cause rénale éventuelle.

- Au point de vue biologique :

Le 7 Mai 1973	G.R.	4 700 000
	G.B.	11 600
	Hémoglobine	98 %
	Hématocrite	43
	Plaquettes	210 000
	Uricémie	64 mg/l
	Créatinémie	6 mg/l
	Calcémie	95 mg/l
	Phosphorémie	39 mg/l
Le 8 Mai 1973	Lipides totaux	6,60 g/l
	Triglycérides	0,58g/l
	Cholestérol T	1,81 g/l
	Cholestérol E	1,47 g/l
	Rapport $\frac{E}{T}$	0,81
	Créatinémie	7,5 mg/l
	Cortisol plasmatique	24 mg/100 ml

	7 Mai 73	11 Mai 73	12 Mai 73	14 Mai 73
Urée	0,38g/l	0,50g/l	0,36g/l	0,22g/l
Glycémie	0,90g/l	0,90g/l	-	-
Sodium	142 mEq	141 mEq	140 mEq	140 mEq
Potassium	3,2 mEq	4 mEq	3,7 mEq	3,1 mEq
Chlore	105 mEq	106 mEq	106 mEq	106 mEq
Protéine totale	75 g/l	65 g/l	-	62 g/l
R.A	23 vol.	28 vol.	-	28 vol.

Ce tableau montre que plusieurs kalièmies sont nécessaires

Examens d'urine

	8 Mai 1973	11 Mai 1973	15 Mai 1973
Volume/24 h densité	1 200 cc 1 015	800 cc 1 030	1 300 cc 1 016
Protéïnes	néant	-	néant
Urée	15g/l soit 18g/24 h	18g/l soit 14,4g/24 h	17g/l soit 22g/24 h
Sodium	120 mEq soit 114 mEq/24 h	80 mEq soit 64 mEq /24 h	92 mEq
Potassium	36 mEq soit 43 mEq /24 h	35 mEq soit 28 mEq /24 h	52 mEq
Chlore	115 mEq soit 138 mEq /24 h	75 mEq soit 60 mEq /24 h	95 mEq

Le 8 Mai examen cyto bactériologique urinaire stérile
cléarence de la créatinine 103 ml/mn

Le 10 Mai créatinine 1,40 g/24 h
17 ceto stéroïdes 11 mg/24 h
17 OH corticostéroïdes 5,2 mg/24 h

Dosage de la tétrahydroaldostérone

urine du 9 Mai 1973 volume 790 ml
résultat 89 /24 h

urine du 15 Mai 1973 volume 1 070 ml
résultat 125 /24 h

la normale étant de 20 à 50 /24 h chez l'adulte

Pendant l'hospitalisation de la malade, la tension artérielle de la malade se maintient à environ 15/9, le régime est demeuré salé pour ne pas perturber les dosages hormonaux.

La malade sort du service avec un régime sans sel et trois comprimés par jour d'ALDACTONE. Elle sera hospitalisée fin Juin à l'Hôpital BROUSSAIS - Service du Professeur MILLIEZ pour pratiquer les dosages de rénine plasmatique.

1ère hospitalisation à BROUSSAIS du 27 au 29 Juin 1973

- Hypokaliémie à 2,8 et 3,2 mEq/l
- Réserve alcaline normale
- la natriurie est à 146 mEq/24 h

- au cours de l'hospitalisation de 36 h la tension artérielle a varié entre 14 et 17 pour la maxima et s'est tenue à 10 pour la minima
- Il a été pratiqué un dosage de rénine couché debout et après perfusion salée, mais la malade prenant 3 comprimés par jour d'ALDAC-TONE, ces dosages devront être refaits en Septembre.

2ème hospitalisation à BROUSSAIS le 5 Septembre 1973

En l'absence du traitement son ionogramme montre :

- une kaliémie entre 3,1 mEq et 3,5 mEq
- une natrémie à 144 mEq
- une réserve Alcaline entre 27 et 29 mEq
- le Na urinaire est à 33 mEq
- le K urinaire est à 26,5 mEq

mais le volume étant de 400 cc ces chiffres peuvent sous estimer la natriurèse et la kaliurèse

Résultats globaux des dosages de l'Aldostérone et de la rénine plasmatique pratiqués en Juillet et Septembre.

		Juillet 1973	Septembre 1973
Renine	position couchée	indosable	0,24 ng/AI/ml/3 h
	position debout	indosable	0,44 ng/AI/ml/3 h
	ap.surchage salée		0,24 ng/AI/ml/3 h
Aldostérone	position couchée	9,9 ng/100 ml	15,9 ng/100 ml
	position debout	11, ng/100 ml	29,9 ng/100 ml
	ap.surchage salée	9,5 ng/100 ml	9,2 ng/100 ml

Les Normales du Laboratoire sont :

RENINE	couché	1 à 3 ng/AI/ml/3 h
	debout	2 à 7 ng/AI/ml/3 h
	ap. perfusion	< à 1
ALDOSTERONE	couché	2 à 6 ng/ 100 ml
	debout	15 à 25 ng/10 ml
	ap. perfusion	< à 5

Adénome
Spongiocytaire
Melle CAT...

Il est donc certain qu'il s'agisse d'un hyperaldostéronisme primaire. La malade est confiée au Professeur EVRARD pour exploration chirurgicale des surrénales.

- En effet le test à l'aldactone seule a été positif car l'hypertension a disparu sous l'effet de ce médicament.
- De plus les dosages d'Aldostérone et de renine plasmatique en apportent confirmation mais ne permettent pas de conclure à l'adénome de CONN car les chiffres de l'aldostérone sont moyennement élevés, reste la possibilité d'une hyperplasie diffuse.

Telles sont les conclusions du Docteur CORVOL.

L'intervention est pratiquée par le Professeur EVRARD le 13.10.1973. En voici le compte-rendu opératoire.

Incision médiane sus ombilicale débordant l'ombilic vers le bas. L'exploration abdominale est normale. Après décollement duodéno pancréatique la loge surrénalienne droite est ouverte. La surrénale droite apparaît macroscopiquement normale. Après ouverture du péritoine pariétal postérieur la surrénale gauche est exposée. Au palper on découvre l'existence d'un petit noyau situé à l'angle infero interne de la glande. Dissection et enlèvement de ce nodule. Il s'agit probablement d'un adénome. L'examen extemporané confirme le diagnostic. Le reste de la glande est normal. Fermeture de la brèche péritonéale et de l'abdomen sans drainage suivant la technique habituelle.

Voici le compte rendu histologique du Professeur ROUSSELOT (16.11.73)

Adénome de CONN : l'adénome mesure 0,6 cm de diamètre

Histologiquement, il est constitué par des spongiocytes prenant une disposition de type glomérulée, sans atypie, ni image de mitose. La limite périphérique est marquée par une fine capsule fibreuse.

Les extrémités du prélèvement ainsi que sa portion profonde comportent un peu de cortex surrénalien d'aspect histologique normal.

L'image histologique est compatible avec celle d'un adénome de CONN mais il n'est pas possible d'exclure la possibilité d'un adénome hyperplasique banal.

Il n'y a pas de signe de malignité

CONCLUSION : surrénale - biopsie - exérèse - adénome spongiocytaire

Les suites opératoires ont été simples ; la kaliurie est revenue à un taux très bas et la kaliémie s'est stabilisée à 4,6 mEq/litre, la natrémie restant à un chiffre normal.

.../...

Cette malade a été revue plusieurs fois, la tension artérielle était stable à 140/85 six mois après l'intervention.

Le 14 Avril 1975 Melle CAT... va très bien, sa tension artérielle est à 140/80 sans régime ni traitement, elle a même été autorisée à prendre la "pilule".

OBSERVATION N° 2

Melle MAR... a présenté à l'âge de 22 ans une hypertension artérielle lors de la prise systématique de la pression artérielle dans un centre de transfusion sanguine. Les chiffres alors trouvés sont de l'ordre de 17 à 18 de maxima (la minima n'ayant pas été appréciée) la découverte de cette hypertension n'avait pas entraîné de conséquence thérapeutique.

- En 1970, âgée de 28 ans Melle MAR... qui ne s'était jusqu'alors plainte d'aucun trouble se met à souffrir de céphalées diffuses, bilatérales, d'horaire variable sans prédominance à un moment particulier, céphalées accompagnées de vomissements faciles en jet presque complètement incontrôlables. Le médecin de famille alors consulté fait pratiquer un fond d'oeil et un examen à la lampe à fente, examens qui se révèlent normaux. La tension artérielle était à cette époque à 17, 18 de maxima. Le médecin prescrit une aspirine d'effet très inconsistent, mais avec le temps les céphalées se font d'abord plus rares pour cesser ensuite totalement.

Au cours de l'été 1970 une protéinurie qualifiée d'orthostatique est retrouvée à l'occasion d'une vaccination contre la fièvre jaune.

- En Septembre 1971 la malade se sent fatiguée, elle a besoin de beaucoup de sommeil. Son asthénie est telle qu'elle suspend ses activités sportives. Une protéinurie redemandée à l'occasion d'une autre vaccination a été cette fois-ci négative.
- En Novembre 1971 la malade se plaint de ne plus pouvoir se servir normalement de son pied droit ; l'extension du pied étant très difficile, la malade se sentait "comme paralysée" pour les mouvements d'extension. Cet incident dure peu de temps mais il est bientôt suivi par une incapacité de faire des gestes précis d'opposition avec la main droite. Cette pseudo paralysie régresse, elle aussi en peu de temps. Le médecin consulté évoque des troubles psychologiques et prescrit des calmants.
- En Décembre 1971 la sensation de fatigue dont souffrait la patiente s'accroît nettement. Il existe une difficulté à monter les escaliers Cette difficulté à se mouvoir s'accroît et en deux jours atteint une telle intensité que la malade ne peut plus se lever de sa chaise. Elle est transportée à l'hôpital Mémorial de SAINT LO dans le service du Docteur GUIBE . La malade présente une hypokaliémie à 2mEq sans qu'aucune cause à cette hypokaliémie ne soit trouvée. Le sodium lui est normal de même que la réserve alcaline à 53 volumes. L'Electrocardiogramme montre un rythme bigéminé et des troubles de la repolarisation assez diffus. Le fond d'oeil était normal, à la radiographie n'apparaissait pas d'anomalie de la silhouette cardiaque. La tension artérielle au cours de cette hospitalisation oscilla entre 15 et 20 pour la maxima. Il n'existait pas de signe d'insuffisance rénale ni de diabète.

La malade reçut du potassium en perfusion puis per os la kaliémie remonta et tout rentra dans l'ordre. A cette époque la malade ne prenait ni réglisse, ni laxatif.

La possibilité d'un hyperaldostéronisme avait été envisagée.

L'urographie intra veineuse ne montrait aucune anomalie et un dosage de T.H.A. au Laboratoire CERBA donnait un chiffre de 45,4 microgrammes/24 h ce qui était normal selon leurs constantes.

- Le 12 Janvier 1972 le Professeur BEUVE MERY à qui est confiée la malade demande de nouveaux dosages hormonaux après huit jours de régime normalement salé, puis un test à l'Aldactone. L'interrogatoire permit de savoir que la malade avait eu les maladies de l'enfance mais ni angine, ni R.A.A., qu'elle n'avait jamais fait ni goutte ni diabète : elle ne prenait aucun médicament, en particulier ni diurétiques ni laxatifs, elle ne buvait pas d'antésite, ne mangeait pas de réglisse et ne prenait pas la pilule. Il n'existait par ailleurs aucun antécédent familial notoire. Lors de cet examen la tension artérielle était à 21/13 en position couchée et l'on ne retrouvait pas de souffle systolique épigastrique.

- le 25.1.1972 après un régime normalement salé la kaliémie redescend à nouveau à 3 mEq/litre avec une natrémie à 139 mEq et une R.A. à 57 volumes.

Glycémie 0,90 g/l
 Calcémie 95 mg/l
 Créatinémie 9 mg/l
 Créatinurie 1050 mg/l
 Clearance de la créatinine 154 ml/mn
 Urée 0,30 g/l
 Hémoglobine 75 %
 Hématocrite 37
 Protéines 68 g /litre

- le 8 Février en régime normalement salé et sans aucune thérapeutique un dosage d'aldostérone et de T.H.A. montre des valeurs normales

THA	41	✓	/24 h	Normale	30 à 50	✓	/24 h
Aldostérone	5,30	✓	/24 h	Normale	3 à 8	✓	/24 h

Par la suite sous 3 comprimés d'Aldactone à 100 mg par jour pendant un mois la pression artérielle est redescendue à 15/10. Ce test à l'Aldactone allait dans le sens d'un hyperaldostéronisme primaire mais les dosages hormonaux normaux s'intégraient mal dans cette hypothèse. Une artériographie rénale est alors envisagée de même que de nouveaux dosages hormonaux à PARIS.

- Le 21 Février 1972 l'artériographie pratiquée par le Professeur DAVERNE ne montre pas d'anomalie de la morphologie des artères rénales.

- Le 19 Mars 1972 survient une douleur lombaire droite, violente, tenace très intense mais parfaitement isolée, sans fièvre, sans irradiation ni hématurie, sans émission de calcul ni signe clinique d'accompagne-

.../...

ment. Les examens pratiqués n'ont pas montré d'infection urinaire. Pendant cette période la tension artérielle était un peu plus élevée que d'habitude (18/9). mais est rapidement revenue à la normale en poursuivant l'aldactone. Le Docteur GUIBE concluait à une douleur musculo-aponévrotique.

- Le 26 Mars 1972 la malade est adressée au Professeur IDATTE Service du Professeur MILLIEZ à l'hôpital BROUSSAIS. Elle y restera hospitalisée jusqu'au 30 Mars. L'examen clinique n'apporte pas d'éléments supplémentaire. La tension artérielle est à 17/11 position couchée, 16/11 position debout. La malade est mise à un régime salé à 8g/jour, l'Aldactone est arrêtée. Le fond d'oeil est normal et il n'existe aucune altération du tracé électrocardiographique.

K	3,9 mEq/l
Na	139 mEq/l
cl	104 mEq/l
R.A	24 mEq/l
Glycémie	0,9 g/l
Urée	0,45g/l
Protide	80 g/l
Hématocrite	43 %
Protéïnurie	0
Glycosurie	0
K urinaire	95 et 97 mEq/l
Calcémie	100 mg/l
Phosphorémie	30 mg/l
Calciurie	98 mg/l
Phosphaturie	780 mg/l
Urée Uri.	20 g/24 h
Créatinémie	10 mg/l
Créatinurie	1040 mg/l
Clearance de la créatinine	76 ml/mn

La malade sort et devra consulter chaque semaine avec vérification hebdomadaire de la kaliémie. Dans un mois les Docteurs MENARD et CORVOL pratiqueront un dosage de renine angiotensine et de THA

- Du 2 Mai au 6 Mai 1972 nouvelle hospitalisation après arrêt de l'Aldactone. La malade reçoit 6g de chlorure de sodium par jour. Le fond d'oeil est normal, de même que l'électrocardiogramme et la radio pulmonaire qui ne montre pas de cardiomégalie ni d'hypertrophie ventriculaire gauche.

Pendant cette hospitalisation furent pratiqués

- une épreuve de charge en sel
- un dosage de THA, d'Aldostérone et de rénine

SANG	3 Mai	4 Mai	5 Mai
Urée	0,30 g/l	0,25 g/l	0,25 g/l
Glycémie	0,90 g/l	0,90g/l	0,85 g/l
Hématocrite	38 %	37 %	38 %
Protide	69 g/l	69 g/l	75 g/l
cl	103 mEq/l	105 mEq/l	103 mEq/l
Na	143 mEq/l	145 mEq/l	142 mEq/l
K	2,8 mEq/l	2,7 mEq/l	2,5 mEq/l
R A	30 mEq/l	30 mEq/l	29 mEq/l
A. urique	51 mg/l	48 mg/l	46 mg/l
=====			
URINES	3 Mai	4 Mai	5 Mai
Protéinurie	0,70 g	trace	-
Urée ‰	13,4	12	16
24 h	12,1	15	12
Na	106	82	127
	95	102	282
K	72	58	48
	65	72	107

Aldostérone plasmatique		Normal ng/100 ml
Position couchée	27,2 ng/100 ml	2 à 7 ng
Position debout	44 ng/100 ml	15 à 25 ng
Après perfusion de Na	13,9 ng/100 ml	
=====		=====
Rénine		Normal ng/ml
Position couchée	0,13 ng/ml/heure	0,3 à 1,4
Position debout	0,43 ng/ml/heure	0,7 à 2,7
Après perfusion de Sodium	0,12 ng/ml/heure	

THA dosée par Pr LEGRAND	Apport en Na cl	Elimination Na/24 h	Elimination K/24 h
43, 5 μ y /24 h - Urine du 2 au 3 Mai	6 g	95 mEq	65 mEq
112 μ y /24 h - Urine du 3 au 4 Mai	6 g	102mEq	72 mEq
	après perfusion de sel		
103 μ y /24 h - Urine du 4 au 5 Mai	18g + 6 g	282 mEq	107 mEq
82 μ y /24 h - Urine du 5 au 6 Mai	18g + 6 g		

Normales de l'élimination urinaire de T.H.A. chez l'adulte 20 à 50 μ y /24 h

L'épreuve de charge en sel s'est déroulée du 4 au 5 Mai
du 5 au 6 Mai

Le tableau ci-dessous représente les variations de la tension artérielle

	9 h	9h1/2	10h	10h1/2	11 h	15 h	18 h	21 h	24 h	3 h	6 h
4 Mai	17/11	17/11	19/13	20/11	20/11						
5 Mai	17/11	17/11	17/11	17, 5/11		15/9, 5	16/10	15/10	15/10	15/10, 5	15/11

L'élimination de la THA n'est donc pas freinée par le régime riche en sel. Les dosages d'élimination de la tétra-hydro-alдостérone urinaire sont augmentés et les données biologiques (hyperaldostéronémie élevée et reninémie basse) font porter le diagnostic d'hyperaldostéronisme primaire par adénome de CONN.

La malade sort du Service du Professeur MILLIEZ avec un traitement par ALDACTONE : 5 mg/kg/jour qui corrige tous les troubles.

La patiente est confiée au Professeur EVRARD qui l'opère le 17 Août 1972.

Voici le compte-rendu opératoire

Incision médiane sus.ombilicale débordant largement l'ombilic vers le bas.

- ouverture du péritoine pariétal postérieur le long du 2e duodénum ce qui permet de disséquer le bord droit de la veine cave inférieure pour repérer la veine rénale droite.

Abord interne du rein droit et de la surrénale droite. Cette dernière est normale à la vue et au palper.

- Nous nous reportons à gauche et réalisons un abord de la surrénale gauche par incision du péritoine pariétal postérieur près de l'angle duodéno-jejunal

.../...

Adénome
Spongiocytaire
Melle MAR...

En déclinant vers le haut le corps du pancréas, nous découvrons progressivement la veine rénale et la surrénale gauche.

Cette dernière présente un aspect granuleux mais on ne perçoit pas tout d'abord d'adénome.

Nous commençons la libération progressive des deux faces de la surrénale et ce n'est qu'après ligature de la veine surrénale moyenne que nous pouvons aborder le pôle supérieur de la glande.

A ce niveau nous palpons aisément une petite tumeur de 12 mm de diamètre environ de consistance assez ferme tranchant sur le reste de la glande mais de même aspect que cette glande. Cette petite tumeur est enlevée et l'examen extemporané confirme l'adénome de CONN.

Contrôle de l'hémostase

Péritonisation de la face antérieure du rein droit

Pas de drainage de la loge surrénale gauche - une lame de caoutchouc sous hépatique sortant par une contre incision de l'hypochondre droit.

Fermeture de la paroi suivant le procédé habituel.

Voici le compte-rendu histologique du Professeur ROUSSELOT

Tumeur surrénalienne gauche

Le fragment prélevé mesure 15 mm sur 13 mm sur 3 mm, il est de couleur orange.

Histologiquement il est constitué par une prolifération de spongiocytes de structure trabéculo-labulaire entourés par d'assez nombreux vaisseaux sanguins.

Il n'y a pas de signes histologiques de malignité dans ce prélèvement

Conclusion : adénome spongiocytaire.

Les suites opératoires sont simples. En une journée on constate la chute brutale de la Kaliurie et la Kaliémie monte progressivement à des chiffres normaux. La natrémie est restée à des chiffres identiques à ceux de la période pré-opératoire. La tension artérielle instable au départ se maintient à 14/9 à partir du sixième jour. Le 23.11.1972 la Tension Artérielle est à 145/95 avec une Kaliémie à 4,6 mEq/litre. Melle MAR... va bien, elle reprend son travail.

18 mois après la Tension Artérielle était stabilisée à 140/80 sans traitement ni régime, tous les troubles cliniques avaient disparu.

En Avril 1975 nous écrivions à la patiente pour connaître l'évolution de sa maladie : nous attendons toujours la réponse...

RAPPEL BIOCHIMIQUE ET PHYSIOLOGIQUE

A PROPOS DE L'ALDOSTERONE (15)

I. - L'ALDOSTERONE

Isolée par SIMPSON et TAIT par méthode chromatographique à partir de 500 kg de surrénales de boeuf ; après nombreuses extractions et chromatographie sur colonne fut enfin obtenue l'Aldostérone pure cristallisable : Il y en avait 21,2 mg soit moins d'un deux millionième du poids initial

La Formule exacte de l'Hormone fut établie par le même groupe de chercheurs et synthétisée par SCHMIDLIN en 1955.

L'Aldosterone est le 18 Aldo-delta 4 pregnène, 11 bêta - 21 d'hydroxy , 3 - 20 dione (schéma n° 1)

Lieu de Sécrétion

Seul, à l'état normal le cortex surrénalien est le seul tissu capable de sécréter de l'aldostérone cette sécrétion étant uniquement dévolue à la zone glomérulée.

Etape de la biosynthèse (cf Shéma n° 2)

Sécrétion

Deux méthodes de mesure, le cathétérisme de la veine surrénale et la détermination isotopique ont permis d'aboutir aux résultats suivants. La sécrétion est de 70 à 300 μg /24 h et en moyenne de 100 à 200 μg /24 h (soit 100 fois moins que celle de la corticostérone). Mais les taux varient avec les auteurs et pour PASQUALINI (J. P.) elle est de 40 à 180 μg /24 h.

Le catabolisme

s'effectue dans le foie ou elle est dégradée en tétrahydroaldostérone.

L'élimination

est urinaire et l'on admet comme taux normal

- pour l'Aldostérone 5 à 15 μg /24 h chez l'adulte
 2 à 6 μg /24 h chez l'enfant
- pour la T.H.A. 20 à 50 μg /24 h chez l'adulte

Aldostérone circulante

- taux

Plus récentes et plus fines les méthodes de dosage radio immuno-

logique de l'aldostérone plasmatique chez 12 sujets normaux donnent les résultats suivants (7)

position couchée	2,8 ± 1,9	ng/100 ml
position debout	17,2 ± 7,8	ng/100 ml

- renouvellement

Ce renouvellement de l'aldostérone plasmatique est rapide - L'Aldostérone disparaît vite du plasma, comme le montre l'injection intra veineuse d'une dose traceuse l'aldostérone marquée - la demi vie de l'aldostérone est alors de 35 minutes soit la moitié de celle du cortisol.

Le taux d'Aldostérone circulante étant constant, c'est que l'aldostérone quittant le plasma est rapidement renouvelée, donc rapidité du catabolisme de l'Aldostérone.

- Forme de transport

L'Aldostérone élaborée dans le cortex surrénalien est rapidement liée à la surface des hématies et aux protéines plasmatiques en proportion à peu près égale. L'essentiel de la liaison aux protéines se fait avec l'albumine et une partie est faiblement liée à une α_2 globuline, la transcortine.

La répartition de l'hormone libérée dans l'organisme est encore mal connue. En 1961 TAIT imagine un système à 2 compartiments avec un "pool interne" où l'aldostérone est uniformément distribuée, représentant un volume de 40 litres et un "pool externe" avec lequel se font les échanges

II. - LES EFFETS DE L'ALDOSTERONE SUR LES ORGANES CIBLES(21)

L'Aldostérone maintient l'homéostasie circulatoire, et ce, par un double mécanisme

- Le premier est essentiel :

C'est l'action de l'hormone sur le tubule rénal dans sa portion distale, qui induit des variations de la réabsorption sodique couplée à l'excrétion du potassium

- augmentation de l'excrétion du potassium entraînant une hypokaliémie et une hyperkaliurie
- pour le Sodium il existe une rétention sodée avec augmentation de la natrémie

Cette action est 20 à 30 fois supérieure à celle de la ~~de~~ minéralocorticoïde

Les cellules rénales ne sont pas les seules à subir cette action du minéralocorticoïde : d'autres cellules sécrétoires subissent l'action de l'aldostérone : les cellules sudorales, salivaires et digestives

- Le second mécanisme est également important

L'Aldostérone modifie le débit cardiaque et la réponse des artérioles périphériques aux substances vaso-pressives .

On voit donc que l'Aldostérone participe à la régulation de la pression artérielle sur ses trois composantes volume circulant, débit cardiaque et résistances périphériques

(Schéma n° 3)

III. - LA REGULATION DE LA SECRETION

De nombreuses observations montrent les relations unissant la sécrétion d'aldostérone

- d'une part à la déplétion sodée réalisée soit par un régime hyposodé, la sudation, certains diurétiques etc...

Elle provoque une augmentation de la sécrétion d'Aldostérone

Une surcharge en potassium entraîne le même phénomène

- d'autre part et surtout au volume du compartiment extra cellulaire. Une hémorragie, ou une forte saignée provoque une réduction du volume sanguin circulant et cette hypovolémie provoque la sécrétion d'Aldostérone.

A l'inverse une hypervolémie entraîne une diminution de la sécrétion d'Aldostérone.

IV. - LES FACTEURS DE LA REGULATION (16) (21) (22)

Ils semblent être au nombre de trois.

1. - Le système renine-angiotensine (schéma 4)

C'est le système le plus important découvert à la suite des travaux de BARTTER qui avait souligné le rôle capital joué par la volémie. Ensuite il était prouvé que l'action de la volémie sur la sécrétion d'aldostérone se faisait par l'intermédiaire de la rénine. Les travaux de GENEST, LARAGH et DAVIS firent le point à ce sujet en montrant que la présence du rein était la condition nécessaire et suffisante à la régulation de l'aldostérone. Cas des anéphriques.

Les vols récepteurs ou tense récepteurs sensibles aux variations de volume intra-vasculaire seraient localisés dans les reins au niveau des artérioles afférentes glomérulaires dont les cellules musculaires se différencient en cellules épithélioïdes à fonction sécrétoire pour former avec la macula-densa du tube contourné distal les appareils juxta-glomérulaires. Les travaux de GOORMAGHTIGH, de TOBIAN de HARTROF ont abouti à la conception actuelle du mécanisme régulateur de la sécrétion de rénine.

Tout fléchissement de la tension des fibres musculaires de l'artériole afférente (hypovolémie, sténose de l'artère rénale) stimule la sécrétion de rénine.

- Toute exagération de cette tension (hypervolémie, hypertension artérielle) inhibe la sécrétion de rénine.

La rénine transforme l'Angiotensinogène du plasma en Angiotensine I, elle même convertie par un enzyme sérique en Angiotensine II à la fois vasopressive et aldostérono-stimulante.

De plus il est possible que la sécrétion de renine soit également influencée par la teneur en Sodium de l'urine du tube distal : l'augmentation de la concentration en sodium au niveau de la macula densa provoquerait une libération de Rénine.

Au total le mécanisme régulateur peut être ainsi schématisé

- La Sécrétion d'Aldostérone se fait sous l'action de l'Angiotensine II libérée par la rénine
- Inversement la sécrétion d'Aldostérone freine la sécrétion de renine par "feed-back" et portant la production d'Angiotensine non pas de façon directe car l'aldostérone injectée ne modifie pas l'activité plasmatique mais de façon indirecte, en déterminant semble-t-il une hypervolémie génératrice d'élévation de la pression moyenne dans l'artère rénale (LINQUETTE) (22)

2.- Le contrôle hypophysaire

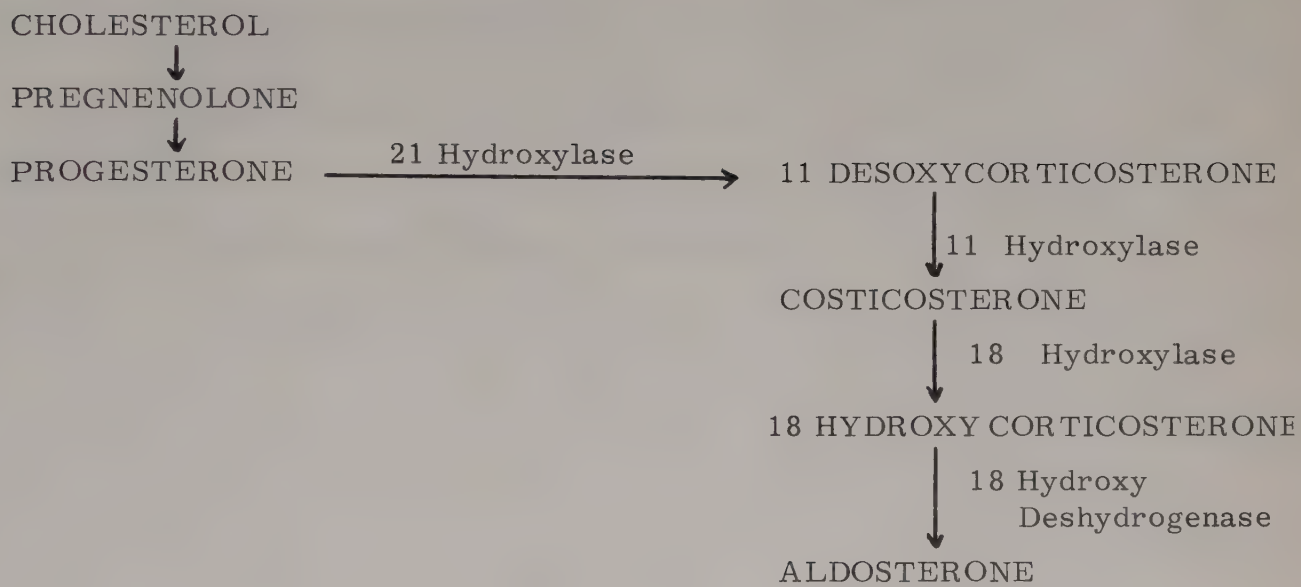
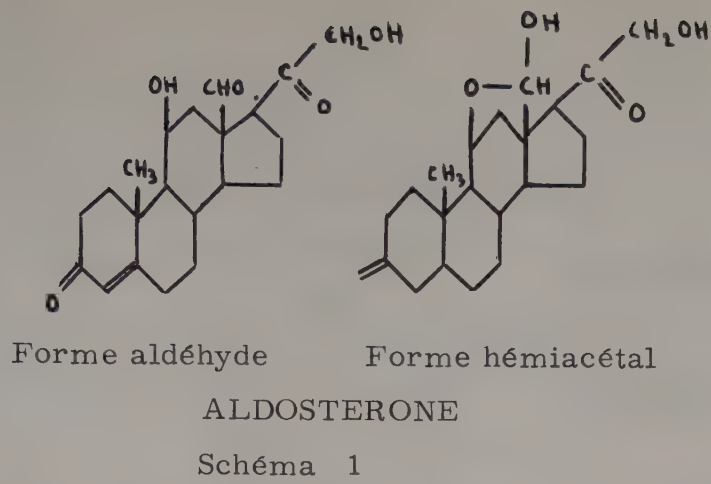
L'ACTH accroît également la production d'Aldostérone tant in vivo qu'in vitro. Le rôle de l'ACTH serait d'autant plus marquée que la déplétion sodique est plus forte. De plus il ne faut pas oublier son action trophique sur la corticosurrénale.

3.- Le taux du sodium et celui du potassium qui contrôle directement la production d'Aldostérone par la cortico surrénale

- Le cortex surrénal sécrète de l'Aldostérone lorsque s'abaisse le rapport $\frac{Na^+}{K^+}$ plasmatique
- Inversement on note un état d'hypoactivité de la zone glomérulée lorsque le rapport $\frac{Na^+}{K^+}$ s'élève

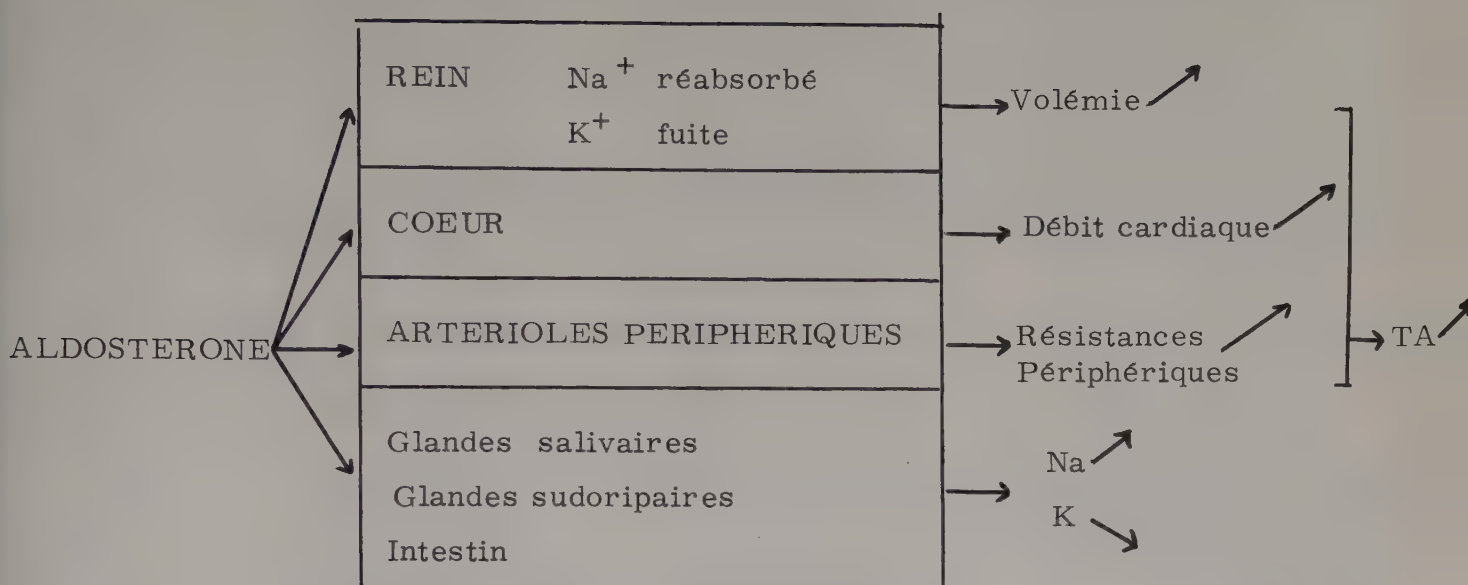
4.- Remarque

- en 1958 FARREL a proposé un mode de régulation centrale par l'adrenoglomérulotrophine (G.T.H.) qui serait une hormone de structure voisine de la sérotonine et sécrétée par des formations épiphysaires. Ces travaux ont été discutés.
- Les stress entraînent une sécrétion d'Aldostérone.



Etape de la Biosynthèse de l'ALDOSTERONE

Schéma 2

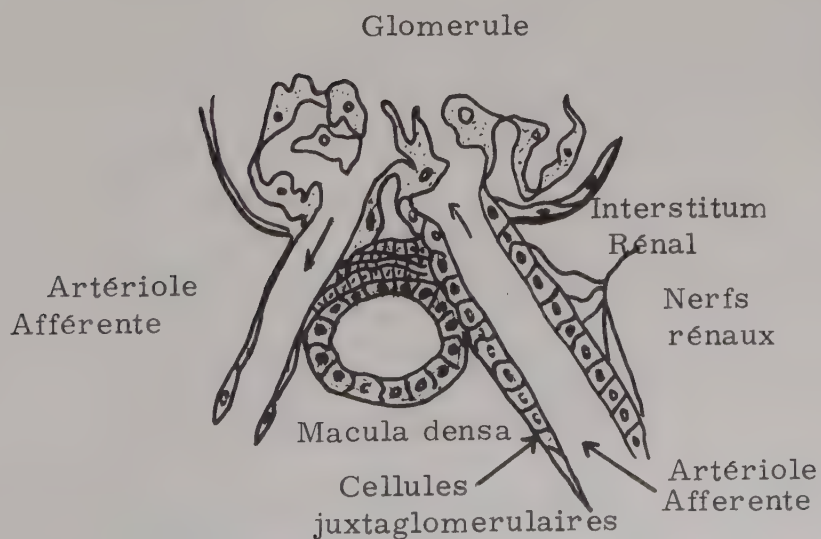


Les Organes Cibles de l'Aldostérone

Schéma 3

L'Appareil Juxtaglomérulaire

Schéma n°4



RAPPEL PHYSIOPATHOLOGIQUE DU SYNDROME DE CONN (10)

Il est aujourd'hui démontré que tous les signes du syndrome de CONN sont liés à l'hypersécrétion d'Aldostérone par la tumeur cortico surrénalienne.

Nous traiterons successivement, de :

1.- L'hypervolémie sans oedème.

L'action essentielle de l'Aldostérone est de stimuler au niveau du tubule distal la réabsorption du Sodium contre la sécrétion de Potassium et d'ions H^+ . Il s'en suit qu'une quantité anormalement élevée de sodium est réabsorbée au niveau du tubule distal. Cette réabsorption étant iso-osmotique une quantité plus importante du filtrat glomérulaire au niveau du tubule distal, ce qui entraîne une augmentation du volume des liquides extra cellulaires. Cette augmentation de volume, ayant pu être mise en évidence par mesure isotopique.

Cependant, en l'absence d'affection cardiaque, hépatique, rénale ou veineux associée, jamais l'expansion des liquides extra cellulaires n'atteint un degré tel que les oedèmes soient chimiquement évidents. Il se produit en effet un phénomène d'échappement de la réabsorption tubulaire du sodium : il s'agit de la diminution de réabsorption du sodium par le tubule proximal. Ceci permet d'éliminer l'excès de sel et de rétablir la volumie à la normale

- Dans l'hyperaldostéronisme primaire le tube proximal fonctionne normalement. La diminution de réabsorption de sodium à ce niveau compense avec un certain retard responsable de l'hypervolémie, l'hyperabsorption distale. Ce retard a été pris seulement au début de la maladie. Lorsque celle-ci est installée, ce retard persiste mais n'augmente pas. Tout le sodium apporté par l'alimentation ou en intraveineux est intégralement éliminé dans les urines - En d'autres termes, le bilan sodé d'un hyperaldostéronisme primaire installé est nul.
- A l'opposé dans les syndromes oedémateux de l'insuffisance cardiaque, de la cirrhose, ou du syndrome hépatique, il existe fondamentalement une altération fonctionnelle du tubule proximal qui fait qu'en dépit du développement d'une hypervolémie, le sodium continue à être réabsorbé activement par le tubule proximal et distal - Ceci explique que dans les syndromes oedémateux le bilan sodé est spontanément positif -

2.- La Relation entre l'élimination rénale du sodium et du potassium

Le potassium excrété dans les urines provient uniquement du potassium sécrété par le tubule distal, tout le potassium filtré ayant été réabsorbé par le tubule proximal. La quantité de potassium sécrété dépend de deux facteurs :

.../...

de la présence d'aldostérone
de la quantité de sodium délivré au tube distal

- Dans le Syndrome de CONN l'excrétion de potassium va donc dépendre uniquement de la quantité de sodium qui se présente au tubule distal. On comprend dès lors qu'elle sera augmentée si ce débit en sodium augmente du fait d'une augmentation de l'apport alimentaire ou intraveineux de sodium, de l'administration de diurétiques qui agissent en amont du tube distal à savoir : les thiazides, la furosémide et l'acide éthacrinique. Inversement la kaliurie pourra être diminuée si l'on bloque l'action de l'aldostérone par la spiro lactone antagoniste spécifique.
- Chez le sujet normal (ou hypertendu essentiel) l'augmentation des apports sodés n'entraîne par contre qu'une élévation modérée de la kaliurie. En effet bien que le débit en sodium arrivant au tube distal augmente, les échanges Sodium Potassium ne sont pas très augmentés car l'hypervolémie créée par l'apport de sel freine la sécrétion d'Aldostérone. Contrairement au sujet présentant un syndrome de CONN la kaliémie n'a donc pas de raison de diminuer lors d'une charge en sel chez le sujet normal.
- Chez le sujet oedémateux, l'apport en sel ne va pas entraîner d'augmentation notable du débit du sodium délivré au tubule distal, du fait de l'avidité du tube proximal pour le sodium. Donc quelque soit l'apport en sel on trouvera dans les urines une excrétion en sodium très inférieure à celle en potassium. Le rapport $\frac{Na}{K}$ est très inférieur à 1.
- Dans le syndrome de CONN cette inversion du rapport n'existe qu'en cas de restriction sodée. Lorsque les apports sodés sont augmentés la natriurie est égale aux apports sodés et dépassent la kaliurie.

En l'absence de traitement, un syndrome de CONN comporte un déplacement potassique dont rend compte directement l'abaissement du potassium échangeable avec augmentation du rapport

$$\frac{Na \text{ Ech}}{K \text{ Ech}}$$

3. - L'Alcalose métabolique et de l'Alcalinité des urines

L'alcalose métabolique fait partie du tableau biologique de l'hyperaldostéronisme primaire. Cette alcalose s'explique par un bilan négatif d'ion H^+ consécutif à la déplétion potassique.

Cette alcalose est liée) deux faits :

- Le passage des ions H^+ des espaces extra cellulaires vers la cellule (d'où l'acidose cellulaire) pour remplacer les ions K^+ perdus.
- L'élimination d'ion H^+ par le rein sous forme de NH_4

Le pH urinaire est élevé voisin de 7, l'acidité titrable est nulle ceci s'expliquant par le passage d'ion NH_3^+ dans les urines, qui tamponnent les ions H^+ en excès.

L'amoniurie est par contre élevée.

4. - L'intolérance aux hydrates de carbone

CONN a montré qu'elle était essentiellement sous la dépendance de la déplétion potassique ; celle-ci entraîne un retard de sécrétion d'insuline lors de l'élévation de la glycémie.

5. - Physiopathologie de l'hypertension artérielle du syndrome de CONN

Par rapport à l'hypertension artérielle essentielle qui a typiquement un débit cardiaque normal et des résistances périphériques élevées, l'hypertension artérielle du syndrome de CONN se caractérise par un débit cardiaque élevé et des résistances périphériques normales. Cette augmentation de débit est en rapport avec l'hypervolémie responsable de l'index systolique.

Les anomalies sont toutefois inconstantes et ne peuvent servir en pratique au diagnostic. Les modifications de ces anomalies sous l'effet du traitement par la spiro lactone ou du traitement chirurgical sont également inconstants. Du fait de l'expansion volémique permanente la sécrétion de renine est inhibée. Ceci se traduit par un taux d'activité renine plasmatique nul ou très bas, mais dans le syndrome de CONN il n'existe pas d'anomalie du système renine-angiotensine.

FORME TYPIQUE DU SYNDROME DE CONN

Cet hyperaldostéronisme primaire pur par adénome cortico surrénal survient à tout âge même chez l'enfant mais la majorité des cas rapportés ont été diagnostiqués à l'âge moyen de la vie. La fréquence est deux fois plus élevée chez la femme que chez l'homme.

LE DEBUT

Il est variable marqué le plus souvent par une hypertension artérielle, plus rarement par une asthénie. Les symptômes restent souvent longtemps isolés, le tableau caractéristique pouvant se réaliser qu'au bout de plusieurs années.

PHASE D'ETAT

A - Signes Cliniques

I. - L'hypertension artérielle

signe capital, pratiquement constant, souvent initial et parfois isolé pendant de nombreuses années. Cette hypertension systolo-diastolique est modérée et bien tolérée.

- modérée :

La pression systolique se situant entre 17 et 20

La pression diastolique se situant entre 9 et 13

Dans les formes anciennes avec lésions athéromateuses des chiffres plus élevés peuvent être trouvés.

- bien tolérée :

- car les céphalées ne s'observent guère que dans la moitié des cas

- la rétinopathie ne se voit que dans 50 % des cas et ne dépasse pas le stade III. "On ne trouve jamais de rétinopathie du stade IV avec exsudat et oedème papillaire" ROMANI (J.D) (24)

- les atteintes cardiaques sont inconstantes

En fait il n'est pas rare que l'hypertension prenne une allure sévère et même maligne avec

- une tension artérielle systolique et diastolique élevée et instable
- une rétinite hypertensive au stade IV
- une néphro angiosclérose et un retentissement cardiaque telle une hypertrophie ventriculaire gauche

Sur les 9 cas de P. MILLIEZ et coll. 6 hypertensions artérielles étaient sévères et 3 malignes (20)

Sur les 4 cas de DEROT M. et coll. 2 hypertensions artérielles étaient sévères (8)

En faveur du syndrome de CONN on retiendra le contraste entre une hypertension artérielle modérée et la survenue précoce d'une rétinopathie au stade I et II et d'une hypertrophie ventriculaire gauche radiologique ou électrique. En fait il s'agit le plus souvent d'une hypertension artérielle modérée découverte lors d'un examen systématique

II.- Les signes musculaires : Asthénie, Pseudo paralysie, Tétanie

1.- L'Asthénie

Cette faiblesse musculaire, en rapport avec la déplétion potassique s'observe dans environ 3/4 des cas (73 % selon ROMANI J. D)

- cette asthénie peut précéder les autres signes de quelques années son installation est progressive et intéresse initialement les membres inférieurs avec sensation de lourdeur et de difficulté à la marche.

- une fois apparue "la faiblesse musculaire est surtout marquée le matin au réveil ou bien chez le sujet au repos et tend à se dissiper au fur et à mesure que le malade fournit un effort physique" J. D. ROMANI (24)

la topographie est alors non systématisée plus au moins diffuse souvent variable d'un jour à l'autre.

2.- Les accès de pseudo paralysie

Ces accès sont inconstants, (21% des cas selon ROMANI J. D), ils apparaissent sur un fond de faiblesse musculaire chronique et sont dus comme elle à la déplétion potassique.

L'accès débute brutalement sans cause déclenchante patente

- l'intensité du déficit est sans rapport strict avec le degré d'hypokaliémie.
- l'origine est purement musculaire car c'est une paralysie flasque avec réflexes tendineux diminués au prorata du déficit moteur et diminution ou abolition des réflexes idio musculaires, absence de signe de Babinsky et de troubles sensitifs objectifs.
- la topographie est variable. Dans les cas typiques, il s'agit d'une quadriplégie flasque débutant à la racine des membres pour gagner leur extrémité distale.
 - plus marquée aux membres inférieurs
 - plus marquée à la racine des membres

Souvent l'atteinte est parcellaire et toutes les distributions topographiques peuvent d'ailleurs s'observer.

- la durée de l'accès est variable d'un malade à l'autre et chez un même malade allant de moins d'une heure à plusieurs semaines ; l'administration de sodium en perfusion intra-veineuse entraîne la rétrocession, mais son arrêt est suivi de rechute.

Quoiqu'il en soit la terminaison spontanée est brusque avec retour très rapide à l'état antérieur.

3.- La tétanie

On a incriminé le déficit magnésien ou encore l'alcalose métabolique bien que la tétanie puisse s'observer avec une alcalose minime ou nulle et manquer avec une alcalose importante

a) Parmi les signes de spasmodophilie on trouve

- des paresthésies des extrémités (30% des cas chez la femme, 7% chez l'homme selon J.D. ROMANI)
- des douleurs musculaires à type de crampe (11% des cas selon ROMANI J.D) (24)
- signe de CHVOSTECK (9%), de TROUSSEAU (17%)

b) les crises tétaniformes

"plus fréquentes dans les cas féminins (26%) que dans les cas masculins (4%) J.D. ROMANI" (24)

le début est brusque sans cause déclenchante ou à l'occasion du froid, d'une émotion, d'une hyperpnée, d'une grossesse

- spasmes intermittents des extrémités réalisant en particulier la main d'accoucheur
 - convulsions ; hyperexcitabilité neuro-musculaire
- la durée de l'accès est variable et l'injection intra-veineuse de de gluconate de calcium peut avoir une certaine action

III.- Les signes rénaux

Ils traduisent la déplétion potassique et s'observent dans environ les trois quart des cas.

1.- Polyurie et polydipsie

La polyurie est d'importance variable 2 à 6 litres par jour. C'est une nycturie (les urines de la nuit représentent les 3/5 de la diurèse) non réduite par la restriction hydrique qui est par ailleurs mal tolérée.

Biologiquement la polyurie est hypotonique

isosthénurique (la densité restant
souvent constante)

pitresrésistante

La polydipsie s'accompagne d'une sensation de sécheresse de la bouche et d'une soif vive.

2.- Autres signes

- parfois il existe une discrète albuminurie avec pyurie

- fait important il n'y a pas d'oedème

Caractère essentiel de l'hyperaldostéronisme primaire dû au phénomène d'échappement par lequel l'organisme reste capable en dépit de l'hyperaldostéronisme, d'éliminer le sodium en fonction des apports (16)

B - Examens biologiques

Les examens biologiques se proposent deux objectifs

- l'étude des retentissements biologiques
- la démonstration de la réalité et de l'autonomie de l'hyperaldostéronisme primaire

I. - Retentissements biologiques

Les conditions dans lesquelles ils seront étudiés sont essentielles

- à distance de toute prise diurétique et en régime normo-sodé (100 à 150 mEq de Na/24 h, soit 6 à 9 g de sel)

1. - dans le sang

- Kaliémie

L'hypokaliémie en règle inférieure à 4 mEq, parfois très marquée, inférieure à 2 mEq est une caractéristique biologique essentielle du syndrome, bien qu'elle puisse manquer et ne soit pas spécifique de l'hyperaldostéronisme primaire

L'E.C.G. peut traduire indirectement l'existence d'une diminution du potassium plasmatique : onde U aplatissement de l'onde T ou inversion de T avec sous dénivellation de ST

- Natrémie

Souvent à la limite supérieure de la normale et même élevée (142 - 146 mEq/l), mais jamais spontanément abaissée

- Alcalose métabolique

Elévation du pH sanguin, qui peut atteindre 7,62 et des bicarbonates. Allant de pair avec l'alcalose on constate fréquemment une hypochlorémie, fonction de l'importance de l'Alcalose métabolique.

- Magnésium et calcium

Si la calcémie est normale, on a signalé dans quelques observations une diminution du magnésium sérique .

- Uricémie

Elle est normale dans l'hyperaldostéronisme primaire alors qu'elle est élevée dans l'hyperaldostéronisme secondaire.

- Troubles de la glycorégulation

Dans quelques cas, hyperglycémie à jeun ou plus habituellement perturbation de l'hyperglycémie provoquée par voie orale d'allure diabétique en rapport avec l'hypokaliémie - Parallèlement l'insulino sécrétion est retardée et parfois diminuée

- Volume sanguin

Il est augmenté en raison d'une élévation du volume plasmatique alors que le volume globulaire est normal. Il en résulte que l'hématocrite a tendance à être abaissé . Cette hypervolémie est fixe.

- La cortisolémie à 8 h le matin est normale.

- modification des ionogrammes selon le régime
 - le régime désodé (apport en Na^+ < 30 mEq/jour)
entraîne : - une augmentation de la kaliémie
 - une diminution de la Kaliurie et de la natriurie
 - une surcharge en Na (120 mEq/jour de Na^+ en plus des 100mEq quotidiens du régime normal)
entraîne : - une accentuation de l'hypokaliémie et de l'alcalose
 - une augmentation de la kaliurie et de la natriurie encore que l'élévation de la natriurie ne s'adapte pas à l'importance des apports, le bilan sodique restant positif

2.- Dans les urines

- Electrolytes

Hyperkaliurie absolue ou relative, persistante malgré un effondrement de la Kaliémie. En pratique une kaliurie supérieure à 30 mEq/24 h coexistant avec une hypokaliémie témoigne d'une fuite urinaire de potassium.

La natriurie est tantôt basse (diminution ou inversion du rapport Na/K urinaire) mais souvent normale en fonction des apports, en fonction du phénomène "d'échappement rénal" à l'action de l'aldostérone ce qui ôte valeur à l'étude du rapport $\frac{\text{Na}}{\text{K}}$ urinaire

La chlorurie est variable, mais persiste même en cas d'hypochlorémie prononcée.

Le magnésium urinaire a été trouvé élevé dans quelques cas.

- Densité et acidité

Les urines sont de densité basse, avec isosthénurie, et celle-ci ne s'élève pas après épreuve de restriction hydrique. Elles sont neutres ou alcalines (pH à jeun supérieur à 6), mais jamais acides. Le fait paradoxal étant donné l'Alcalose sanguine, est dû à l'élimination urinaire des ions H^+ sous forme d'ammoniaque (NH_4^+ élevé) et non d'acidité titrable

- l'élimination des 17 ceto stéroïdes et des 17 OH hydroxy corticostéroïdes est normale.

3.- Dans les autres tissus

Une diminution ou inversion du rapport Na/K a été trouvée dans la sueur, la salive et les fèces pour lesquels le phénomène d'échappement n'existe pas.

Le dosage sélectif du potassium dans la salive de la glande sous maxillaire, proposé récemment (WOTMAN et coll. 1970) (29) permettrait non seulement de reconnaître l'hyperaldostéronisme primaire mais aussi de séparer adénome et hyperplasie (18)

4.- Le fonctionnement rénal

Le flux plasmatique rénal et la filtration glomérulaire sont normaux mais peuvent être diminués au prorata de la durée du syndrome avant leur étude. Le degré d'altération des fonctions rénales est essentiel pour le pronostic et certains auteurs insistent

sur l'intérêt de la biopsie rénale. Fréquemment on constate une protéinurie modérée et le rein kaliopénique de l'hyperaldostéronisme primaire est très sensible aux infections urinaires expliquant la survenue possible de pyélonéphrites.

II. - Réalité et Autonomie de l'hyperaldostéronisme primaire

Le diagnostic du Syndrome de CONN est un problème clinique difficile, il est donc indispensable d'apporter la preuve

- de l'existence de taux élevés d'aldostérone
- du caractère autonome de cet hyperaldostéronisme

1. - On peut doser l'aldostérone

Quelque soit le moyen d'exploration utilisé, il faut pour pouvoir correctement interpréter les résultats connaître :

- le bilan sodé du patient
Normalement depuis 5 jours en régime normo sodé, de plus toute médication, notamment diurétique et hypertensive aura été arrêtée depuis au moins un mois
 - la date de l'examen au cours du cycle menstruel car l'aldostérone s'élève en deuxième partie de cycle
 - Mesure de l'Aldostérone urinaire et de la tétrahydro-aldostérone
 - l'Aldostéronurie est variable sans parallélisme stricte avec la kaliémie en règle augmentée, de façon en général modérée. Selon (J.D) ROMANI sur 51 cas, les taux quotidiens étaient (24)
 - de 15 à 25 μg dans 20% des cas
 - de 20 à 50 μg dans 40% des cas
 - de 50 à 100 μg dans 21,5% des cas
 - supérieurs à 100 μg dans 13% des cassoit augmenté dans 48 cas sur 57
le taux normal étant de 3 à 10 μg /24 h
 - La T.H.A. : son dosage semble être du plus grand intérêt car ce taux a été trouvé élevé dans des cas où l'aldostéronurie était normale.
Les taux normaux sont de 20 à 50 μg /24 h avec la méthode de LEGRAND et coll. ou la méthode de PASQUALINI, dérivée de celle de NEHER et WETTSTEIN.
- Les valeurs observées sont très variables d'un jour à l'autre contrairement à ce que l'on observe chez un sujet normal. Cette variabilité de l'excrétion urinaire de T.H.A. a une conséquence
- Il est préférable de demander 2 à 3 déterminations dans des conditions basales car des valeurs normales peuvent être observées par intermittence en dépit d'un hyperaldostéronisme primaire confirmé par l'intervention chirurgicale.

- Mesure du taux de sécrétion de l'Aldostérone

Il existe deux manières de calculer le taux de sécrétion

- Le moyen direct dont le principe de mesure est dû à KLINAN et PETERSON (7) la sécrétion surrénalienne de l'aldostérone est calculée en injectant une dose traceuse d'aldostérone radioactive qui subit le même métabolisme que l'aldostérone endogène et se trouve excrétée sous forme de métabolites radioactifs. Les métabolites sont dilués avec les métabolites non radioactifs de l'aldostérone endogène et on conçoit que le taux de sécrétion d'Aldostérone sera d'autant plus grand que le rapport de la radioactivité d'un métabolite sur la masse du métabolite sera plus faible pour une même quantité de radioactivité injectée. Le taux de sécrétion de l'Aldostérone est de 100 à 200 ng par 24 heures en régime normosodé.

Cette méthode a quelques inconvénients

- nécessité d'une injection intra veineuse parfaite de l'aldostérone radioactive
- recueil correct des urines des 24 à 48 heures. Si la radioactivité urinaire totale ne représente pas au moins 60 à 80 % de la radioactivité injectée la mesure du taux de sécrétion ne peut être théoriquement faite.
- enfin cette méthode est longue, difficile et n'est réservée qu'à l'étude de quelques cas en laboratoire hautement spécialisé.

- Le moyen indirect (7)

Le taux de sécrétion de l'Aldostérone est le produit de la clairance métabolique par sa concentration plasmatique

$$TS = (\text{clear} - \text{méta} -) \times (\text{aldost. plasm.})$$

Il est donc possible à partir de la mesure de ces deux paramètres de calculer le taux de sécrétion.

- Mesure de l'Aldostérone plasmatique

L'intérêt essentiel de cette mesure est de pouvoir suivre les variations instantanées de l'hormone. En outre, on peut, sur un même prélèvement sanguin, déterminer l'activité rénine plasmatique.

L'Aldostérone plasmatique a jusqu'ici été mesurée par double dilution isotopique méthode de réalisation très difficile et exigeant de grande quantité de plasma.

Aussi le dosage radio immunologique de l'aldostérone représente-t-il un grand intérêt car il est facile à effectuer et ne nécessite que de faibles quantités de sang. Pour CORVOL et coll. les dosages chez 12 sujets normaux donnent pour taux normal $2,8 \pm 1,9$ (SD) ng/100 ml.

Quels sont les intérêts et les limites de cette méthode ?

Intérêts

- des épreuves rapides de stimulation et de freinage peuvent servir au diagnostic des hyperaldostéronismes

Stimulation :

l'un des plus puissants stimulus du système rénine aldostérone est le passage de la position couchée à la position debout. Il est donc judicieux de pratiquer un dosage de l'aldostérone en position couchée et de l'activité rénine plasmatique en position debout.

Freinage :

La perfusion en deux heures de 2 litres de serum physiologique isotonique permet d'apprécier la réponse du système rénine aldostérone à une expansion volémique aiguë ; la réponse normale est l'écrasement de l'activité rénine plasmatique et de l'aldostérone plasmatique. En l'absence de contre indication cette épreuve rapide permet de remplacer l'effet d'une surcharge sodée de 5 jours sur la T.H.A. dans le diagnostic des hyperaldostéronismes primaires

- l'Aldostérone peut enfin être mesurée dans le sang veineux surrénalien et aider au diagnostic topographique du syndrome de CONN.

Limites

Le dosage de l'aldostérone plasmatique, s'il évite le recueil des urines de 24 heures exige néanmoins des conditions parfaites de prélèvement : position couchée depuis au moins deux heures et en position debout après une heure de déambulation, le matin étant donné l'existence probable d'un cycle nyctéméral de l'aldostérone.

l'Aldostérone plasmatique ne donne qu'un reflet instantané de la sécrétion de 24 heures et ne peut donc se substituer en dosage de la T.H.A. pour cette raison.

Enfin l'existence d'une hyperaldostéronémie n'est pas synonyme de sécrétion élevée ; en effet : $\text{taux plasmatique} = \frac{\text{TS}}{\text{clear. métabo.}}$

A taux de sécrétion constant une diminution de la clearance métabolique entraîne une augmentation du taux plasmatique. Pour GUEDON et CHAPMAN un Taux Normal d'aldostéronurie chez un sujet hypokaliémique a la valeur d'une élévation relative.

- Dans le syndrome de CONN on retrouve en règle une excrétion journalière ou de T.H.A. augmentée.

La sécrétion d'aldostérone est augmentée

Ces deux augmentations sont souvent moins importantes dans le syndrome de CONN que dans les hyperaldostéronismes secondaires, sans que ceci permette une distinction de même que les taux retrouvés ne préjugent en rien de l'état anatomique des surrénales (adénome ou hyperplasie simple).

L'excrétion et même la sécrétion d'aldostérone du syndrome

de CONN est variable d'un jour à l'autre. Un seul dosage n'exclut pas absolument le diagnostic.

- le test à la spiro lactone

est du plus grand intérêt et cette épreuve joue un rôle déterminant dans le diagnostic positif du syndrome de CONN.

Les spiro lactones agissent sur le tubule distal par compétition avec l'aldostérone. Elles inhibent l'échange distal entre le sodium et le potassium et à l'inverse du Triamterène ou de l'Amiloride, n'est active qu'en présence d'une sécrétion surrénalienne de micrérалocorticoïdes. L'Administration de 5 mg/kg pendant 3 à 4 semaines entraîne la disparition de tous les signes du syndrome de CONN.

Normalisation de l'hypertension artérielle et de la polyurie, les extrasystoles si elles existaient disparaissent aussi. Disparition de l'hypernatrémie, de l'hypokaliémie et de l'Alcalose, l'activité rénine plasmatique réapparaît.

Suivant la technique de BIGLIERI on administre 400 mg/jour de spiro lactone (en 4 prises) sous régime normo sodé (6g de sel au moins). Si le 4ème jour la kaliémie augmente d'au moins 1mEq il y a forte présomption d'hyperaldostéronisme. Ce test ne nécessite pas de dosages hormonaux.

2.- Démonstration du caractère autonome de l'hyperaldostéronisme

On peut s'efforcer de prouver :

- soit l'absence de réponse aux épreuves de stimulation ou freination
- soit et c'est de loin le plus utile, la freination constante de la rénine plasmatique

Epreuves de stimulation de la sécrétion d'aldostérone

- le régime désodé
10 mEq de Na/24 h depuis 3 à 4 jours augmente normalement le taux de sécrétion d'aldostérone, permettant le maintien du stock sodé de l'organisme au prix d'une fuite potassique. Dans le syndrome de CONN, on obtient de même une augmentation de la kaliurèse et une augmentation de la sécrétion et de l'excrétion d'Aldostérone à partir d'un taux de base élevé.
- l'épreuve aux diurétiques thiaziques, le test de surcharge potassique la stimulation à l'ACTH et à l'angiotensine sont maintenant rarement employés car dangereux.

Epreuves de freination

- Epreuve de surcharge sodée
(200 mEq de Na/24 h depuis 3 à 4 jours ou perfusion de serum salé)

Dans l'hyperaldostéronisme primaire, elle entraînerait une augmentation paradoxale de la kaliurèse. Ceci est admis comme critère diagnostique par LAULER, HICK et THORN. Elle laisse persister une sécrétion d'Aldostérone élevée dans le syndrome de CONN prouvant ainsi l'autonomie de la sécrétion. Cependant cette épreuve de surcharge sodée ne peut être entreprise qu'avec prudence chez un sujet hypertendu.

- d'autres épreuves d'hypervolémie provoquée ont été décrites avec les mêmes résultats (perfusion de dextran, d'albumine ou injection de DOCA)
- épreuve de freination par les stéroïdes
l'hydrocortisone (NEWTON et LARAGH) à forte dose peut bloquer l'augmentation de sécrétion d'Aldostérone induite par un régime désodé même dans le syndrome de CONN. De même pour le Metopyrone (TUCCI et coll.)
- le test de KAPLAN et SILAH n'est plus, comme les deux épreuves précédentes guère utilisé
- le dosage de l'activité rénine plasmatique (ARP) (5)
Dans le syndrome de CONN la formation de rénine est supprimée par l'élévation du stock de sodium de l'organisme et l'hypervolémie, par suite du bilan sodé positif malgré l'échappement tubulaire
 - le dosage biologique selon la méthode de BOUCHER et coll.
l'Activité rénine plasmatique est normalement de $0,30 \pm 0,10$ ng/ml/heure en régime normo sodé
En régime désodé elle est de $2,96 \pm 0,49$ ng/ml/heure
 - le dosage radio-immunologique de l'activité rénine plasmatique à partir de l'angiotensine II libérée est maintenant supplanté par
 - le dosage radio-immunologique de l'angiotensine I l'Activité rénine plasmatique est estimée par la quantité d'angiotensine I libérée par quantité de temps, l'enzyme de conversion étant bloquée par des inhibiteurs.
 - l'activité rénine plasmatique est exprimée en ng d'Angiotensine I libérée en 3 heures par un millilitre de plasma.
l'activité renine plasmatique s'élève de $3,42 \pm 1,30$ en position couchée à $8,13 \pm 4,78$ en position debout.

Les signes radiologiques

- Si l'urographie intra-veineuse avec wash out et l'artériographie rénale ne permettent pas de diagnostiquer un adénome cortico-surrénalien, ces deux examens permettent toutefois d'éliminer une anomalie rénale et plus particulièrement une lésion réno-vasculaire qui pourrait être responsable d'un hyperaldostéronisme secondaire. Ces deux examens devront donc être pratiqués chez tout sujet suspect d'hyperaldostéronisme primaire avant l'exploration des surrénales.

- La recherche d'une augmentation de volume de la surrénale par le pneumopéritoine avec tomographie laisse place à la discussion. En effet la faible taille de la plupart des adénomes aldostéronosécrétants leur permet rarement d'être découvert par cette méthode et l'absence de modification apparente de la taille des surrénales ne peut en aucun cas faire rejeter le diagnostic de syndrome de CONN.
- La phlébographie surrénalienne est la plus récente des techniques d'exploration radiologique de la glande surrénale. Mieux qu'aucune autre technique radiologique elle apporte des renseignements très précis sur la topographie, la morphologie, le volume et la vascularisation veineuse des surrénales ; en effet grâce au drainage veineux unique la totalité du parenchyme peut être opacifiée de façon rétrograde. Cette technique délicate représente un progrès mais ne donne pas constamment une image de l'adénome surtout s'il a un diamètre inférieur à 10 mm. Par ailleurs cette technique permet le diagnostic d'une hyperplasie surrénalienne bilatérale et également la mise en place de cathéter dans les veines surrénaliennes permettant de compléter cet examen radiologique par des prélèvements de sang veineux surrénalien pour y doser l'aldostérone plasmatique.

ANATOMO - PATHOLOGIE

L'ensemble des observations publiées permet d'envisager trois rubriques différentes. (9)

- 1.- L'adénome visible macroscopiquement, unilatéral ou multiple
- 2.- L'hyperplasie simple de la glande ou d'un secteur déterminé
- 3.- L'hyperplasie adénomateuse ou micro adénomateuse

Dans plus de 90% des cas on se trouve en présence d'une tumeur unique ou multiple localisée unilatéralement.

I.- L'Adénome isolé ou multiple

Il siège le plus souvent à gauche (20) (4) pour MILLIEZ et CONN

C'est une formation inconscrite faisant hernie à la surface de la glande ou enchassée dans le parenchyme. La plupart mesurent moins de trois centimètres de diamètre et pèsent moins de dix grammes. des tumeurs de taille plus respectable ont été décrites : elles s'accompagnaient alors de remaniements nécrotiques de secteurs de kystinisation avec suffusions hémorragiques ou plages de fonte mucoïde.(9)

L'Adénome de couleur jaune d'or, ayant la même consistance que le cortex surrénal normal, est bien limité par une capsule fibreuse. Ainsi l'adénome repousse et déforme le reste de la glande.

Histologiquement est toujours retrouvée une différenciation endocrine manifeste. Les cellules se disposent en cordons ou massifs séparés par quelques travées conjonctives grêles et surtout par de nombreux capillaires.

Les cellules les plus habituelles adoptent la morphologie de cellules claires spongiocytaires de la fasciculée, comprenant la même charge lipidique, le même rapport nucléoplasmatique ; souvent ce dernier augmente tandis que la taille diminue, le noyau devient vésiculeux, proche d'éléments de la glomérulée. Ces cellules isolées en 1962 par BRODE associent les caractères histologiques et biochimiques de la fasciculée et de la glomérulée ; ce sont en fait de véritables cellules hybrides ; leur système enzymatique est polymorphe comme leur morphologie.

Plus rares sont les adénomes exclusivement composés de cellules glomérulées formant des plages ou des travées au niveau périphérique sous capsulaire tandis que le centre est d'allure spongiocytaire.

Quelque soit la cytologie, la vascularisation est abondante et systématisée, les troubles vasculaires focaux étant vraisemblablement res-

ponsables des irrégularités nucléaires que l'on peut parfois observer dans les secteurs adénomateux périphériques (anisokaryose en particulier).

La surrénale au contact comprend des altérations très variables.

- fasciculée souvent atrophique avec une glomérulée de structure histologique subnormale
- individualisation de foyers de glomérulée hyperplasique avec tous les intermédiaires vers des ébauches de micro-adénome richement vascularisés et entourés d'une fasciculée et d'une réticulée normale (25)

II. - L'hyperplasie simple de la glande ou d'un secteur déterminé

Cet aspect beaucoup plus rare est parfois rencontré chez l'enfant ou l'adolescent. L'hyperplasie simple est rare et très difficile à quantifier.

III. - L'hyperplasie adénomateuse

Plus fréquente que l'hyperplasie simple ou focale, elle associe de nombreux nodules corticaux de taille variable, souvent de découverte histologique.

Qu'elle soit simple ou adénomateuse l'hyperplasie est presque toujours bilatérale mais il existe cependant une différence évolutive manifeste comme le souligne SYMINGTON (25)

- La surrénalectomie bilatérale corrigera les troubles cliniques et biologiques d'une hyperplasie simple
- La présence de micro adénomes bilatéraux s'accompagnent en revanche de lésions rénales le plus souvent trop évoluées.

La microscopie électronique n'apporte encore que peu de fait supplémentaires pour le diagnostic du syndrome de CONN.

En plus des lésions surrénaliennes il existe des lésions histologiques rénales.

- Lésions habituelles montrant une vacuolisation diffuse mais légère des cellules de l'épithélium tubulaire proximal. Lésions qui disparaîtront avec la correction de la dépression potassique C'est une néphropathie kaliopénique.
- Dans les cas (24) où il existe une hypertension artérielle évoluée, la lésion rénale comporte une athérosclérose sévère étendue à tout le parenchyme parfois parsemé de quelques dépôts calcaires. Ces dernières lésions sont bien entendu irréversibles. C'est cette néphrite chronique irréversible dont l'importance conditionne largement le pronostic après exérèse de l'adénome "J.R. ROMANI".

- L'appareil juxta glomérulaire a été très étudié ces dernières années. MILLIEZ (P) et coll ont montré (dans deux cas étudiés) l'absence de granulations dans les cellules de cet appareil avec une technique visant à les visualiser. Cette absence de granulations qui représentent vraisemblablement de la renine, est en accord avec l'effondrement de la renine plasmatique dans le syndrome de CONN.

DIAGNOSTIC POSITIF, DIFFERENTIEL ET ETIOLOGIQUE

I. - DIAGNOSTIC POSITIF

L'hyperaldostéronisme primaire doit être suspecté devant une hypertension artérielle du sujet jeune, peu sévère en principe. La recherche de l'alcalose hypokaliémique constitue le premier élément biologique d'orientation tandis que la triade

- augmentation de l'excrétion et / ou sécrétion de l'aldostérone
- activité rénine plasmatique effondrée et non stimulable
- 17 OH et 17 CS urinaire normaux

va confirmer l'hyperaldostéronisme primaire

II. - DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

L'association d'une hypertension artérielle et d'une alcalose hypokaliémique n'est certes pas l'apanage exclusif de l'hyperaldostéronisme primaire. Il convient de distinguer :

- les affections simulant le syndrome de CONN mais sans hyperaldostéronisme
- les hyperaldostéronismes secondaires avec hypertension artérielle

A - Affections simulant le syndrome de CONN

Le groupe d'affections se distingue du syndrome de CONN par l'absence d'hyperaldostéronisme. L'alcalose hypokaliémique n'est donc plus liée à un excès d'aldostérone mais est secondaire à :

- d'autres hormones minéralocorticoïdes par troubles enzymatiques congénitaux des surrénales
- un excès de gluco et de minérales corticoïdes, Syndrome de CUSHING
- l'ingestion d'une substance douée de propriétés minéralocorticoïdes : intoxication par la glycyrrhizine
- une tubulo pathie : Syndrome de LIDDLE

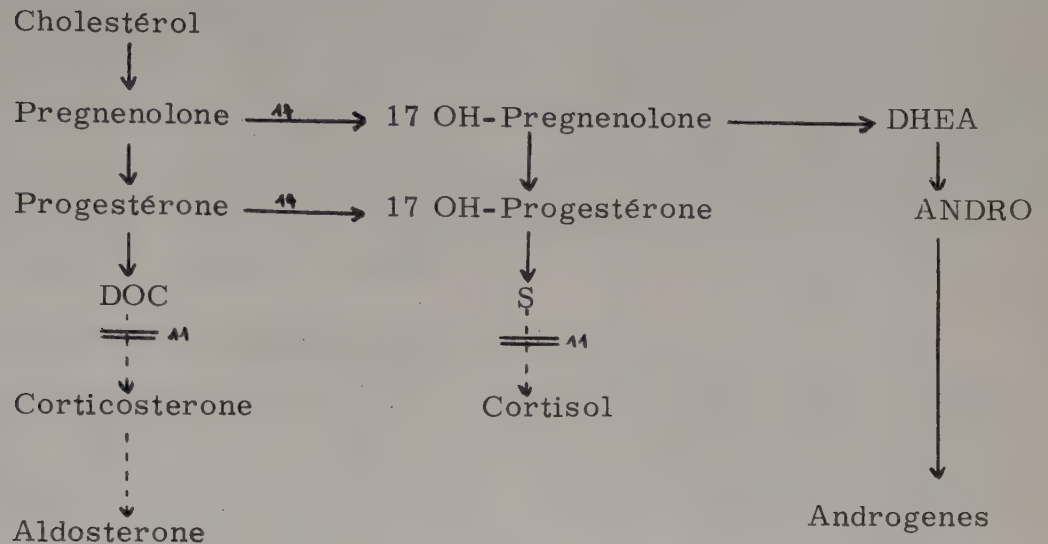
1. - Les troubles enzymatiques congénitaux des surrénales

Quelque soit le siège du déficit enzymatique, ces hyperminéralocorticismes ont en commun la propriété d'être freinables par la Dexaméthasone qui fera disparaître à la fois l'hypertension artérielle et l'alcalose hypokaliémique.

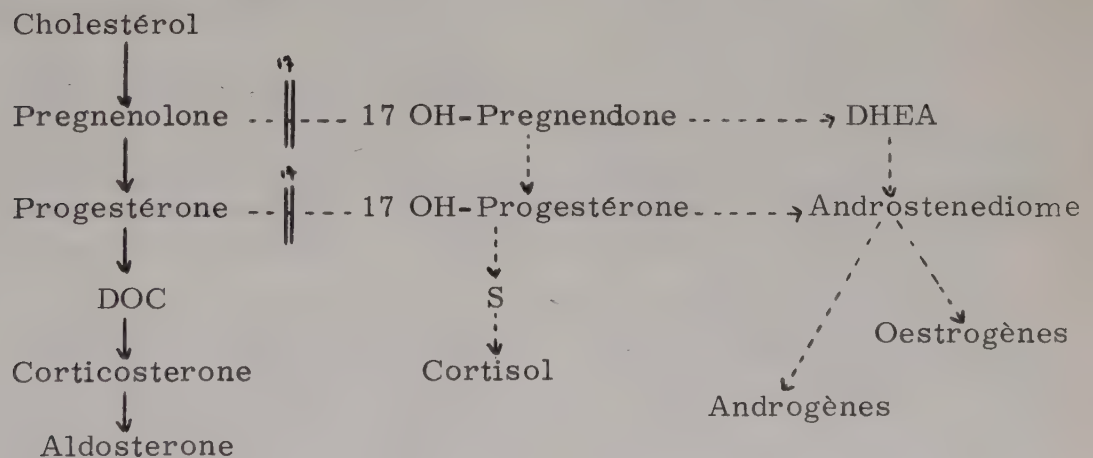
Les principaux troubles enzymatiques sont :

- Le déficit en 11 β hydroxylase (schéma 5)
- le déficit en 17 α hydroxylase (schéma 6)
- l'hypersécrétion de 18 OH-DOC avec hypertension artérielle

Déficit en 11 β hydroxylase - schéma 5



Déficit en 17 α hydroxylase - Schéma 6



2.- Le Syndrome de CUSHING

L'administration de minéralocorticoïdes est exceptionnellement en cause ; certains syndromes de cushing s'accompagnent d'une alcalose hypokaliémique qui est en règle la conséquence du seul hypercortisolisme. Les signes associés attirent d'emblée l'attention. La mise en évidence d'une élimination urinaire accrue des stéroïdes métaboliques de l'hormone gluco corticoïde (17 OH) ou mieux du cortisol libre, la réponse insuffisante au test de freinage

par la dexaméthasone, la disparition des variations nyctémérales du cortisol plasmatique confirment l'impression clinique.

3.- Intoxication par la glycyrrhizine ou ses dérivés

Cette intoxication simule cliniquement et biologiquement de manière parfaite le syndrome de CONN à cela près que sauf exception l'aldostéronurie est basse. En 1968 TOURNIAIRE et Coll ont rapporté un cas avec hyperaldostéronurie vérifiée à plusieurs reprises (2). Les troubles cèdent à l'arrêt de l'intoxication. Encore faut-il qu'on l'ait décelée, le malade n'attirant pas spontanément l'attention sur un produit qu'il considère comme banal bien que l'ingérant en grandes quantités.

4.- Le Syndrome de LIDDLE (2)

Découvert en 1963 LIDDLE et coll. rapportèrent l'observation de troismembres d'une même fratrie porteurs d'une hypertension artérielle avec alcalose hypokaliémique pour lesquels le diagnostic d'hyperaldostéronisme primaire avait été évoqué. Or la sécrétion d'aldostérone avait été trouvée basse. L'administration de spirolactone est sans effet, tandis que sous triamterène l'hypertension artérielle et l'alcalose hypokaliémique disparaissent.

L'efficacité d'un inhibiteur du transport ionique qui agit directement sur le tubule rénal, qu'il y ait ou non présence d'aldostérone, a fait envisager la possibilité d'une tubulo pathie familiale à l'origine de la maladie.

B - Les hyperaldostéronismes secondaires

Ils se définissent comme étant en rapport avec les processus pathologiques capables de provoquer une hypersécrétion d'aldostérone par mise en jeu d'une stimulation des systèmes régulateurs physiologiques, ceci les oppose aux hyperaldostéronismes primaires.

- 1.- Le diagnostic positif consiste à affirmer l'hyperaldostéronisme c'est-à-dire à mettre en évidence, sous apport sodé quotidien de 120 mEq/24 h, l'hypokaliémie ($< 3,5$ mEq/l), la kaliurie dont le taux est supérieur ou égal à 30 mEq/24 h, l'alcalose métabolique et l'augmentation du taux de T.H.A. urinaire taux supérieur à 60 gammas/24h.

Son origine secondaire est évoquée en présence d'une natrémie plus ou moins abaissée, d'une uricémie élevée, d'une élévation importante du taux de T.H.A. urinaire.

Son origine peut être confirmée par :

- éventuellement le caractère plus ou moins freinable de l'hyperaldostéronisme (épreuve de surcharge en sel entraînant la réduction du taux de T.H.A. urinaire et l'absence d'élévation de la kaliurie)
- ou par la réversibilité sur l'effet du traitement étiologique

2.- Le diagnostic étiologique

Les hyperaldostéronismes secondaires avec hypertension artérielle.

- a) Dans la plupart des cas, ils s'accompagnent d'une "activité renine plasmatique" élevée - Cette A-R-P mesurée en orthostatisme est supérieure à 10 ng/l/mn
- Dans la quasi totalité des éventualités l'hyperaldostéronisme est freinable
 - Hypertension artérielle d'origine réno-vasculaire
 - Hypertension artérielle par phéochromocytome
 - Hypertension de la toxémie gravidique
 - Hypertension artérielle liée à la prise de contraceptifs oraux
 - Hypertensions artérielles bénignes essentielles
 - L'hyperaldostéronisme secondaire peut-il être incomplètement freinable ?

En réalité l'épreuve de surcharge sodée peut être dangereuse à pratiquer : C'est le cas des hypertensions artérielles malignes. L'angiopathie sténosante localisée aux vaisseaux intra-rénaux entraîne une importante diminution de la pression de perfusion du rein, stimulant la sécrétion de renine angiotensine et aboutissant à l'hyperaldostéronisme secondaire. Cet état d'angiosténose permanente expliquerait le caractère incomplètement freinable de l'hyperangiotensinémie et de l'hyperaldostéronisme.
- b) La mise en évidence d'une activité rénine plasmatique basse ou subnormale mais non stimulée par l'orthostatisme doit faire évoquer le diagnostic d'hypertension artérielle par intoxication à la glycyrrhizine. La similitude avec le syndrome de CONN est encore accentuée par le fait que la natrémie est souvent augmentée. Le diagnostic est fait à l'interrogatoire. L'hypertension peut se développer en quelques jours si la dose quotidienne est très importante.

III.- PREDICTION PRE-OPERATOIRE DE LA DECOUVERTE D'UN ADENOME

CORTICO SURRENALIEN SELON FOURNIER (A) (11) (12)

L'hyperaldostéronisme primaire étant affirmé, il importe d'éliminer : une intoxication à la réglisse qui dans des cas exceptionnels s'accompagnent non d'une hypoaldostéronurie mais d'une hyperaldostéronurie, et surtout une hyperplasie.

Cette différenciation est primordiale car l'attitude chirurgicale qui en découle, est nous l'avons vu différente de même que le pronostic. Si l'exérèse chirurgicale du ou des adénomes s'accompagne régulièrement de la disparition de l'hypertension artérielle, dans le cas

d'hyperplasie bilatérale, est incapable de normaliser la tension artérielle, bien que l'hyperaldostéronisme ait été réduit. Le plus souvent cette hyperplasie est de mécanisme inconnu. Dans quelques cas, elle est probablement en rapport avec un trouble de l'hormonogénèse. C'est ce que suggère l'existence de quatre cas d'hyperaldostéronisme primaire corrigés par l'administration de dexaméthasone.

- Aussi dans un premier temps il paraît important de rechercher systématiquement une telle hyperplasie corticosensible. La rareté des cas jusqu'ici publiés s'explique sans doute par ce fait qu'elles n'ont pas été recherchées systématiquement. On sera orienté vers une telle possibilité si les 17 OH corticostéroïdes sont abaissés, si le prégnandiol est élevé alors que le pregnantriol est effondré. Ceci suggère un bloc de la 17 hydroxylase, bloc qui n'a cependant été démontré formellement que dans un cas (11) le plus sûr moyen de dépister ces hyperplasies est d'avoir recours systématiquement au test à la dexaméthasone : administration de 2 mg pendant 15 jours et de voir si non seulement les troubles électrolytiques et hormonaux sont corrigés mais aussi l'hypertension. Il importe de remarquer que cette forme de bloc enzymatique donnant un hyperaldostéronisme se distingue du bloc classique de la 17 hydroxylase par l'absence de signes d'insuffisance gonadique et l'absence d'hypersécrétion de DOC. Ceci implique l'absence de bloc de la 17 hydroxylase gonadique. L'effet différent du bloc de la 17 hydroxylase corticosurrénalienne sur la sécrétion des différentes hormones minéralocorticoïdes n'est pas encore bien élucidé.
- Une hyperplasie cortico sensible étant éliminée la différenciation ultérieure entre adénome et hyperplasie est plus délicate. Il s'agit là d'un problème pratique crucial en raison du pronostic post opératoire très différent suivant le cas.

Jusqu'à la publication récente de WOTMAN (12), les critères permettant de prévoir la nature de la lésion cortico surrénale étaient plutôt décevants. Ils consistaient en effet dans les épreuves suivantes.

1) Le test à la spirolactone (5 mg/Kg/jour pendant 2 mois)

On avait cru pouvoir différencier par ce test les adénomes des hyperplasies car dans l'expérience initiale de SPARK, l'intervention dans deux cas d'échec de la spirolactone avait permis de découvrir une hyperplasie, alors qu'en cas de correction de l'hyperaldostéronisme primaire par la spirolactone, un adénome avait été découvert. Malheureusement, l'expérience ultérieure d'autres auteurs n'ont pas confirmé ces observations : alors que la spirolactone est efficace on peut observer une hyperplasie et inversement alors que la spirolactone est inefficace on peut découvrir un adénome. Dans ce dernier cas, l'effet de l'ablation de l'adénome, sur l'hypertension artérielle est cependant habituellement médiocre, ce qui justifie l'attitude abstentionniste en cas d'échec de la spirolactone. L'efficacité de la spirolactone n'est pas cependant synonyme d'adénome, c'est-à-dire de résultat post opératoire bénéfique durable.

- 2) La phlébographie surrénalienne dont nous avons déjà vu les limites
- 3) Le dosage de l'aldostérone plasmatique dans les veines surrénales technique de recherche d'une difficulté non négligeable.
- 4) La discrimination (12) par ordinateurs sur la base des taux de la kaliémie, des bicarbonates, de la renine et de l'aldostérone et des chiffres de la systolique, de la diastolique et de l'âge du malade.

Récemment FERRIS(12) et coll. ont montré que statistiquement les adénomes se différencient des hyperplasies par une kaliémie plus basse, des bicarbonates plus élevés, une réninémie plus basse et une aldostéronémie plus élevée.

Malheureusement, aucun de ces paramètres pris isolément ne discrimine correctement le groupe des adénomes de celui des hyperplasies. Seule la prise en compte simultanée de ces paramètres grâce à un ordinateur permet cette discrimination, ce qui rend l'utilisation pratique de ces informations aléatoire. Tout au plus peut-on retenir qu'une hypokaliémie en permanence inférieure à 3 mEq/l n'a jamais été observée dans le groupe des hyperplasies (12)

Le caractère aléatoire des conclusions que l'on peut tirer des examens précédents souligne l'importance de la contribution de WOTMAN et coll. (29), ces auteurs montrent en effet qu'il suffit de doser le potassium dans la salive de la glande sous-maxillaire pour différencier à coup sûr adénome et hyperplasie. La salive des glandes sous-maxillaires est recueillie spécifiquement grâce au collecteur de BLOCK et BROTMAN. La salivation est stimulée par le dépôt de quelques gouttes d'acide citrique à 2% sur la langue. La concentration de potassium dans cette salive ainsi recueillie a été trouvée entre :

- 23 et 28 mEq/l dans les hyperaldostéronismes par adénome
- 13 et 22 mEq/l dans les hyperplasies
- Entre 9 et 20 mEq/l chez les sujets normaux ou ayant une hypertension artérielle essentielle

Il n'existe donc aucun chevauchement des valeurs entre le groupe des adénomes et les deux autres groupes, ce qui démontre la valeur différentielle de cette mesure. Il n'existe par contre aucune différence dans la concentration de potassium de la salive parotidienne entre les trois groupes. Ceci explique que la différenciation des trois groupes est mauvaise, si l'on se contente de recueillir la salive globale.

Lors de cette étude, les auteurs ont d'autre part remarqué que la concentration du potassium dans la salive sous-maxillaire était corrélée avec la sécrétion d'aldostérone dans le groupe des adénomes mais non dans le groupe des hyperplasies. Ceci leur fait suggérer qu'en cas d'hyperplasie, il existe une résistance périphérique à l'aldostérone ou

une inhibition de l'aldostérone. Quant à l'absence d'action de l'aldostérone sur les parotides elle n'a pas encore reçu d'explication.

En conclusion il paraît important dans l'évaluation d'un hyperaldostéronisme primaire, d'inclure le dosage du potassium dans la salive de la glande sous maxillaire et ceci en régime normo sodé avant toute thérapeutique par la dexaméthasone et spiro lactone. L'intervention chirurgicale aura le maximum de chance de trouver un adénome si :

- 1.- la concentration potassique de la salive sous-maxillaire est égale ou supérieure à 23 mEq/l
- 2.- la dexaméthazone n'a pas corrigé l'hypertension artérielle
- 3.- alors que la spiro lactone a été efficace

Ces conditions remplies nous paraissent suffisantes pour porter l'indication opératoire en raison du caractère potentiellement définitif de la guérison ou de l'amélioration de l'hypertension artérielle qui résultera de l'ablation de l'adénome.

TRAITEMENT

Actuellement le traitement chirurgical s'impose devant le traitement médical

I. - Le Traitement Médical (14)

Si le traitement médical par les inhibiteurs de l'aldostérone se justifie sur le plan théorique il n'a nullement la souplesse des mécanismes physiologiques. Un excès d'administration peut aboutir à une déplétion hydrosalée et à des troubles iatrogènes (asthénie, gynécomastie, stigmatisme d'insuffisance rénale fonctionnelle, troubles des règles de la femme, impuissance chez l'homme).

Actuellement ce traitement médical est retenu dans les cas suivants :

1) Il peut représenter un test diagnostique (14)

La correction de l'hypertension et des troubles électrolytiques est dans de telles conditions un argument pour le diagnostic de l'hyperaldostéronisme mais il ne s'agit cependant pas d'un test spécifique. En revanche l'inefficacité des spiro lactones représente sans doute un argument plus solide contre le diagnostic du syndrome de CONN.

2) Le traitement est par ailleurs utile dans le cadre de la préparation à l'intervention, permettant ainsi d'amener le sujet dans des conditions biologiques normales. La correction de la Kaliémie et la réduction de la pression artérielle réduit les risques cardiovasculaires au cours de l'intervention. Certains considèrent qu'il permet par surcroît de relancer la sécrétion d'aldostérone par le tissu surrénalien normal.

SILEN et coll (26) qui l'ont utilisé initialement avec de bons résultats, l'ont néanmoins remplacé par l'administration d'un régime hyposodé strict (10 mEq/j de Na) et d'une surcharge potassique (6g/jour Kcl).

3) Dans certains cas inopérables du fait de l'âge ou des lésions vasculaires et rénales avancées, le traitement médical peut maintenir longtemps des malades en état biologique normal.

4) Il serait enfin possible que les résultats du traitement par les spiro lactones permettent de prévoir l'effet du geste chirurgical. FRASER et coll (13), VEYRAT et coll (28) soutiennent en effet cette opinion.

II. - Le traitement chirurgical

1) Le but de ce traitement est quadruple (23)

- Identifier les lésions surrénaliennes par l'exploration des deux surrénales
- Faire l'ablation du ou des adénomes ou des surrénales hyperplasiques

- Explorer les artères rénales
 - Réaliser une biopsie rénale, éventuellement pour connaître la répercussion de l'hypertension artérielle
- 2) L'indication s'impose en cas d'hyperaldostéronisme primaire qu'il y ait ou non certitude ou suspicion de l'existence d'un adénome plutôt que d'une hyperplasie, sur le vu des examens de laboratoire, des dosages hormonaux, de la phlébographie surrénalienne, voire du dosage du potassium dans la salive sous-maxillaire.
- 3) Contre-indication relative
Actuellement une contre-indication relative à la chirurgie est représentée par l'échec d'une tentative de traitement de l'hypertension artérielle par les anti-aldostérones. Dans ce cas, quelque soit la lésion causale, hyperplasie ou adénome, l'intervention n'améliorera pas l'hypertension artérielle.
- 4) Préparation à l'intervention
Elle consistera comme nous l'avons déjà envisagé d'un régime désodé, d'une recharge en potassium et de la prescription d'anti-aldostérone.
- 5) Les voies d'abord :
Il est impératif d'explorer les deux loges surrénaliennes ; en effet il est impossible avant l'intervention de distinguer formellement et constamment l'adénome d'avec l'hyperplasie aussi bien de prédire ou d'exclure la possibilité, certes mince (6% des cas) d'adénomes bilatéraux. (23)
- Dans cette optique, la lombotomie doit être formellement rejetée. On conçoit aisément que l'utilisation routinière de la lombotomie, en l'absence de latéralisation, puisse conduire à une double lombotomie avant que d'effectuer l'exérèse de celui-ci même si l'on commence par la gauche sachant que l'adénome siège le plus souvent à gauche. Si bien qu'il reste deux voies d'abord communément utilisées pour le traitement chirurgical des hyperaldostéronismes primaires. La voie transpéritonéale médiane ou transverse susombilicale et la voie postérieure de YOUNG, bilatérale menée à deux équipes travaillant de façon synchrone.
- La voie transpéritonéale a l'avantage de permettre l'exploration bilatérale d'emblée. On lui a reproché de ne pas permettre une exploration minutieuse des deux côtés chez les sujets obèses. Elle peut être difficile lorsqu'il s'agit d'une petite tumeur faisant corps avec la glande ou d'une localisation rétrocave du côté droit. VAYSSE (27) préfère l'abord par grande incision abdominale médiane presque xyphopubienne.
 - La voie postérieure de YOUNG passe pour quelque peu délabrante mais permet paraît-il une exposition parfaite des deux glandes. Cette voie semble être revenue en faveur, CONN estime même que lorsque la phlébographie surrénalienne a permis d'affirmer avec

certitude l'existence d'un adénome d'un côté, il est licite d'effectuer un abord postérieur unilatéral selon YOUNG, du moins chez la femme chez laquelle les hyperplasies sont plus rares que chez l'homme, tout en étant conscient de la possible nécessité d'une exploration contro-latérale en cas de rémanence du tableau d'hyperaldostéronisme de cas d'adénomes bilatéraux (6% des cas)

6) Techniques opératoires - Pièges - Erreurs et problèmes per opératoires.

L'exploration de chacune des glandes est délicate. Les glandes doivent être disséquées sur leur deux faces et leur bord inférieur et supérieur, tout en conservant la vascularisation, afin de pouvoir les palper minutieusement et sans pression excessive afin d'éviter toute hémorragie, la difficulté venant du faible volume de l'adénome de surcroît souvent aplati.

Un piège peu commun est l'adénome de CONNectopique, extra surrénalien : dans le seul cas rapporté FLANAGAN 1968 (23) l'adénome était extra et juxta surrénalien.

- Lorsque l'adénome est découvert, l'attitude classique est l'ablation entière de la surrénale qui le porte. Pourtant, à part l'adénome, la surrénale elle même est généralement normale macroscopiquement et biologiquement. C'est pourquoi l'énucléation simple en laissant la glande intact, paraît logique (27) VAYSSE a réalisé cette énucléation simple deux fois sur 27 cas et SMICHTWICK quatre fois dans sa série.

Toutefois les statistiques de CONN montrent que des adénomes multiples unilatéraux se voient dans 7,5% des cas ce qui va à l'encontre de l'énucléation simple.

- Le vrai problème per opératoire, angoissant pour le chirurgien comme en matière d'hyperparathyroïdie est l'absence de découverte de l'adénome. Il faut alors préciser l'aspect des surrénales pour savoir si elles sont normales, hyperplasiées ou le siège de micro adénomes multiples.

Les options thérapeutiques diffèrent selon les auteurs.

- La surrénalectomie unilatérale semble opportune dans le cas de poly micro adénomes développés sur une seule des deux surrénales, l'autre étant intact, une vérification minutieuse ayant été faite.
- Si les poly-micro adénomes sont bilatéraux ou s'il s'agit d'hyperplasie bilatérale, il était jusqu'à maintenant classique de proposer une surrénalectomie totale droite associée à une subtotalaire gauche des trois quarts ou des neuf dixièmes (une éventuelle réintervention pour totalisation est en effet moins difficile à gauche qu'à droite en rétro-cave). En fait il se produit une hypertrophie du moignon restant (pour FOURNIER dans 60 à 70% des cas) (27) La surrénalectomie totale bilatérale entraînant une insuffisance surrénalienne ne semble plus retenue.

Pour CONVOL et l'équipe de BROUSSAIS la tendance actuelle en cas d'hyperplasie bilatérale des surrénales est de ne pas pratiquer

de geste mutilant, mais de traiter ces malades par l'Aldactone d'autant plus que la preuve de l'efficacité a été faite avant l'intervention.

7) Gestes complémentaires.

Le chirurgien qui aura palpé les artères rénales dès le début de l'intervention peut réaliser une biopsie rénale pour étudier l'appareil juxtaglomérulaire et surtout étudier l'aspect des glomérules permettant de définir le pronostic de l'affection.

LES SUITES OPERATOIRES (17) (23)

I.- Les suites opératoires peuvent être simples

La tension artérielle redevient normale, soit d'emblée, soit dans les semaines, voire les mois qui suivent l'intervention. L'ionogramme se normalise dans les premiers jours post opératoires.

Durant la première semaine qui suit l'intervention, la balance sodée et potassique est négative (à l'inverse des suites opératoires habituelles marquées par un hyperaldostéronisme), et ceci en raison de la dépression persistante du troisième facteur et de l'absence de stimulation du tube distal due à l'atrophie de la glomérulée restante et à la dépression du système renine angiotensine. Aussi existe-t-il alors un parallélisme entre le volume des urines et la quantité de sodium excrétée et un parallélisme entre le niveau de la kaliémie et celui de la kaliurèse. Les éliminations potassiques restent fixes entre 25 et 70 mEq par jour quels que soient les apports. Un apport sodé abondant se traduit par une augmentation parallèle de natriurèse. L'ionogramme se normalise en une semaine et sous régime hyposodé, au cinquième ou sixième jour, l'opéré inverse son rapport $\frac{\text{Na}}{\text{K}}$ urinaire qui devient inférieur

à 1. En conséquence, durant la première semaine il faudra donner peu de sel et assez de potassium pour compenser les pertes. A partir de la seconde semaine, on peut donner un peu plus de sel de 3 à 6 g par jour.

II.- Ces suites peuvent être troublées par des modifications de la volémie, une insuffisance surrénale ou une insuffisance rénale. Une élévation de la tension artérielle au-dessus des chiffres pré-opératoire traduit une hypervolémie persistante par excès de compensation. Elle s'abaisse en règle par la simple réduction des apports intraveineux. Mais elle peut entraîner un oedème pulmonaire nécessitant une saignée et l'emploi de diurétique. Une chute trop importante de la tension artérielle peut être due à une insuffisance de compensation des pertes sanguines. Mais elle doit faire évoquer la possibilité d'une insuffisance surrénale aiguë. Celle-ci peut survenir dans deux circonstances.

- Après surrénalectomie bilatérale pratiquée parce que l'on n'avait pas trouvé d'emblée l'adénome : dans ce cas il ne faut pas attendre la crise, dont la survenue est une certitude, pour mettre en route le traitement par la cortisone qui sera entrepris au cours même de l'intervention et poursuivi.
- Après l'ablation du seul adénome peut survenir une phase d'insuffisance surrénale transitoire de la glande restante qui aurait été mise au repos par la sécrétion tumorale. Dans ce cas et dans le cas d'une surrénalectomie unilatérale les avis divergent.

- Quelques uns ne prescrivent aucune corticothérapie post-opératoire mais surveillent le moindre signe d'insuffisance surrénalienne ou d'hypervolémie qui leur fait mettre en route le traitement par la cortisone.
- d'autres prescrivent systématiquement une corticothérapie durant les 48 premières heures post opératoires, la manipulation des surrénales ayant pu sidérer pour quelque temps la surrénale normale
- d'autres encore, moins nombreux, prescrivent une corticothérapie systématique de 8 jours à 1 mois dont l'indication paraît discutable, mais en faveur de laquelle ils invoquent l'atrophie de la glomérulée restante.

III.- Dans nos deux observations les suites opératoires ont été très simples

- Pour Melle CAT... la kaliurie est revenue à un taux très bas tandis que la kaliémie se stabilisait en 10 jours à 46 mEq/l. La natrémie restant à un chiffre normal. Quant à la tension artérielle elle s'est stabilisée à 14 de maxima.
- Pour Melle MAR... en une journée la kaliurie chute brutalement et la kaliémie monte progressivement à des chiffres normaux. La natrémie elle ne change pas en rapport à la période pré-opératoire. Instable au départ, la tension artérielle se maintient à 14/9 à partir du 6e jour. Le 23.11.1972 la tension artérielle est à 145/95 avec une kaliémie à 4,6 mEq/l.

Dans ces deux cas, la simplicité des suites opératoires tient au fait que le Professeur EVRARD s'est contenté d'enlever les adénomes et de respecter le reste de la glande.

RESULTATS A LONG TERME ET PRONOSTIC (23)

Il apparaît que les résultats sont beaucoup plus favorables en cas d'adénome surrénalien (normalisation de l'ionogramme et de la tension artérielle) qu'en cas d'hyperplasie surrénalienne (normalisation relativement fréquente de l'ionogramme, très inconstante de l'hypertension artérielle).

Ceci se vérifie statistiquement rien ne permet de préjuger, avant le traitement chirurgical de l'efficacité de celui-ci, si ce n'est l'essai d'un traitement d'épreuve par les anti-aldostérones sur l'hypertension artérielle.

La réception des résultats de la biopsie rénale permet d'énoncer un pronostic qui se vérifiera le plus souvent :

- En cas de lésions glomérulaires et vasculaires franches, la persistance de l'hypertension artérielle est de règle.
- Quand la biopsie rénale n'objective pas d'altération, la tension artérielle reviendra à la normale, en cas d'adénome, dans un délai variable mais qui n'excède jamais 12 mois. Les chiffres tensionnels se régularisent parfois très rapidement en moins d'une semaine, mais plus souvent progressivement dans un délai qui n'excède que rarement quatre mois.
- Toutefois même dans le cas où la biopsie rénale objective des altérations nettes, l'amélioration et même parfois la normalisation de la tension artérielle sont possibles.

Il est bien évident que la persistance d'une hypertension artérielle sans altération à la biopsie rénale, doit faire envisager l'existence d'un adénome surrénalien contro-latéral (6% des cas) dans le cas où l'exploration surrénalienne n'aurait été qu'unilatérale.

DISCUSSION

Au point de vue clinique, nos deux observations confirment l'inconstance du tableau caractéristique et stéréotypé des publications originales. On retrouve certes un certain nombre de symptômes décrits par CONN (4) mais tous ces symptômes n'y sont pas retrouvés ; les avoir à l'esprit permet d'orienter les investigations biologiques qui éventuellement confirmeront le diagnostic.

- Dans nos deux cas étudiés on peut d'emblée retenir que nos deux malades sont jeunes, sans antécédents particuliers, et du sexe féminin fait couramment observé dans l'hyperaldostéronisme primaire.
- Dans ces deux cas également l'hypertension artérielle fut découverte lors d'un examen systématique (Médecine du Travail et Centre de Transfusion Sanguine)
- Dans la première observation cette hypertension artérielle était élevée (20/13) mais bien supportée sans retentissement oculaire, cardio-vasculaire ou rénal mis à part la présence d'un discret souffle systolique à la base et épigastrique
- Dans la seconde observation l'hypertension artérielle à 18 ou 17 de maxima isolée fut bien supportée pendant quelques années, s'accompagnera au bout de 8 ans de céphalées intenses avec vomissements en jet incontrôlables symptômes qui n'attirèrent pas l'attention du médecin traitant.
- L'asthénie est retrouvée également dans les deux cas, minime dans la première observation, très importante dans la seconde au point de suspendre les activités sportives et de consacrer davantage de temps au sommeil.
- Quant aux accès de pseudo-paralysie, ils ne seront retrouvés que dans la seconde observation. En plus de l'asthénie, la malade ne peut se servir de son pied droit, l'extension de celui-ci étant impossible, l'incident dure peu de temps, mais il est bientôt suivi par une incapacité de faire des gestes précis d'opposition avec la main droite. Un mois plus tard en Décembre 1971 l'asthénie s'accroît et il devient impossible à la malade de monter les escaliers.
- Aucun accès de Tétanie n'est retrouvée ni dans un cas ni dans l'autre, de même on ne trouve pas la notion de polyurie et d'œdème dans les deux cas.

C'est sur ces signes que furent entreprises des investigations plus poussées.

Observation n°1 - Melle CAT...

Les premiers examens biologiques montraient une légère hypernatrémie, une hypokaliémie ceci en dehors de la prise de diurétiques, de réglisse, en dehors de troubles digestifs ou d'un éventuel régime. Les premiers examens cliniques en consultation externe ne montraient aucune anomalie en dehors de l'existence d'un souffle systolique de base et épigastrique. Deux orientations étiologiques étaient alors possibles.

- soit une sténose de l'artère rénale puisqu'il existait un souffle systolique épigastrique et que la possibilité d'hyperaldostéronisme secondaire a été décrite
- Soit un hyperaldostéronisme primaire étant donné l'association d'une hypertension chez une femme jeune avec alcalose hypokaliémique dans les conditions ci-dessus définies.

Lors d'une première hospitalisation l'urographie intra veineuse avec wash-out et l'artériographie rénale élimine une cause vasculo rénale. Pendant cette même hospitalisation persiste toujours l'hypokaliémie avec une kaliémie toujours supérieure à 30 mEq/24 h, le cortisol plasmatique, les 17 OH et les 17 Ceto urinaires sont à des taux normaux : ce qui permet d'éliminer un bloc enzymatique soit de la 17 α hydroxylase soit de la 18 β hydroxylase de même qu'un Cushing quoiqu'il n'y ait cliniquement aucun signe d'appel.

- La fonction rénale était normale avec une cléarence à la créatinine à 103 ml/mn les urines isosthénuriques ont toujours présenté un pH supérieur ou égal à 6
- Les troubles de la glycorégulation n'ont pas été recherchés et l'on s'est contenté de glycémies à jeun le matin, glycémies qui ont toujours montré des taux normaux.
- La T.H.A. montre des taux élevés en régime normosodé
- La malade est alors mise à l'aldactone avec un régime sans sel. Au bout d'un mois de traitement la tension artérielle se normalise à 14-17 maxima et se stabilise à 10 pour la minima
- Un premier dosage de renine plasmatique et d'aldostérone plasmatique est pratiqué par le Professeur LEGRAND en Juillet mais la malade n'étant plus sous aldactone que depuis 8 jours CORVOL conseille de reconduire ces examens car pour CORVOL il faut avoir au moins 2 à 3 mois d'arrêt de l'aldactone pour pouvoir faire la preuve d'un CONN. un deuxième dosage est donc pratiqué en Septembre. Lors des deux dosages l'aldostérone plasmatique est élevée avec une activité renine effondrée. Lors du dosage de l'aldostérone plasmatique après surcharge salée le taux d'aldostérone est resté supérieur à 9 ng/100 ml ce qui montre l'autonomie de la sécrétion d'aldostérone.

- Pour aboutir au diagnostic d'hyperaldostéronisme primaire nous avons :
- l'hypertension chez une femme jeune avec hypokaliémie et légère hypernatrémie
- l'augmentation de l'excrétion urinaire de tétrahydroaldostérone
- l'activité renine plasmatique effondrée et une sécrétion d'aldostérone non freinable
- l'efficacité de la spiro lactone

L'ensemble confirmait l'hyperaldostéronisme primaire, restait à en connaître l'étiologie - élément essentiel pour décider du protocole thérapeutique.

N'étant pas en possession de la concentration potassique de la salive sous maxillaire ni du test à la dexaméthasone il restait un doute quant à son étiologie d'autant plus que les chiffres d'aldostérone étaient moyennement élevés. CORVOL et MENARD n'excluaient nullement la possibilité d'une hyperplasie surrénalienne bilatérale et dans la crainte d'une surrénalectomie totale d'un côté et des 2/3 de l'autre pouvant entraîner une insuffisance surrénalienne difficile à traiter car souvent associée à une hypertension artérielle résiduelle, conseillaient de ne pas extirper les surrénales étant donné la normalisation de la tension artérielle sous Spirolactone.

Estimant qu'il y avait une chance sur 10 de trouver une hyperplasie diffuse de la glomérulée, la malade est confiée au Professeur EVRARD qui à l'exploration découvre un adénome unique sous la surrénale gauche : l'anatomopathologiste confirmera l'adénome de CONN.

Les suites opératoires sont fort simples, les signes biologiques se normalisent en quelques jours de même que la tension artérielle.

Observation n°2 - Melle MAR...

Les premiers examens biologiques pratiqués montraient une hypokaliémie importante à deux mEq, hypokaliémie isolée, la réserve alcaline était à 53 vol. la natrémie était normale, la malade ne consommait ni réglisse, ni laxatif, toutefois l'E.C.G. était en rapport avec cette hypokaliémie.

La notion d'hypertension chez une femme jeune avec hypokaliémie importante fit d'emblée envisager le diagnostic d'hyperaldostéronisme primaire.

Un premier dosage de T.H.A. donna des chiffres normaux. La malade reçoit du potassium, les cliniques disparaissent de même que l'hypokaliémie.

- La malade est alors confiée au Professeur BEUVE MERY un mois après. La malade ne prenait aucun traitement, ni diurétique, ni laxatif, ni contraceptif, sa glycémie et son acide urique étaient à un taux normal. Aucun antécédent à noter chez cette personne. l'examen clinique ne montrait aucune anomalie en dehors de cette hypertension artérielle à 21/13

De nouveaux dosages hormonaux sont envisagés, de même qu'un test à l'aldactone

- Un mois après, le régime étant normalement salé, la kaliémie redescend à nouveau à 3 mEq avec une R.A. à 57 volumes, quant aux dosages de T.H.A. et d'aldostérone dans les urines ils sont normaux. Avec 3 comprimés d'Aldactone par jour pendant un mois la tension artérielle redescend à 15/10.

Si ce test à l'aldactone allait dans le sens d'un hyperaldostéronisme les dosages hormonaux s'intégraient mal dans cette hypothèse.

- Une artériographie alors pratiquée à CAEN permettait avec l'urographie intra veineuse faite à SAINT LO d'éliminer une cause vasculo rénale à cette hypertension artérielle.

- La malade est confiée au Professeur IDATTE qui constate, après arrêt de l'aldactone et régime salé à 8g par jour, une tension artérielle à 17/11 et une hypokaliémie à 3,9 mEq.

La glycémie est normale et l'on n'a pas envisagé d'hyperglycémie provoquée visant à mettre en évidence un trouble de la glycorégulation.

- en Mai 1972 est pratiquée une épreuve de freination par charge en sel. Cette augmentation des apports en sel n'a pas entraîné de diminution de la sécrétion d'aldostérone reflétée par la baisse de l'excrétion urinaire de T.H.A. En effet dans des conditions normales l'excrétion urinaire de T.H.A. chute à 20 μ g /24 h, au contraire dans l'hyperaldostéronisme primaire l'excrétion urinaire de T.H.A. ne diminue pas. De plus est pratiqué un dosage radio immunologique de l'activité renine plasmatique et de l'aldostérone plasmatique. L'aldostérone plasmatique était augmentée en position couchée avec une activité renine plasmatique effondrée, après surcharge en Na la sécrétion d'aldostérone persistait ce qui prouvait l'autonomie de la sécrétion.

Nous avons donc une femme jeune dont la clinique évoquait un hyperaldostéronisme primaire puisqu'aucune autre cause n'était retrouvée à cette hypokaliémie ; toutefois l'absence d'alcalose et d'augmentation de T.H.A. s'intégraient mal dans l'hypothèse émise. Pour MENARD les valeurs de T.H.A. observées sont très variables d'un jour à l'autre dans le cas d'un syndrome de CONN c'est pourquoi il conseille de ne pas s'en tenir à une seule détermination, mais de savoir répéter cet examen : en effet des valeurs normales ont pu être observées par intermittence en

dépit d'un hyperaldostéronisme primaire confirmé plus tard par l'intervention chirurgicale ; une fois également dans la littérature (BROWN J. et coll) l'aldostérone plasmatique avait une valeur subnormale (1)

L'ensemble de ces éléments permettait de conclure un hyperaldostéronisme primaire. Un des éléments essentiels qui permettait d'écarter d'emblée une hyperplasie bilatérale des surrénales était l'hypokaliémie majeure découverte au début, hypokaliémie à 2 mEq. En effet d'après FOURNIER (12) une hypokaliémie aussi basse n'a jamais été retrouvée dans le groupe des hyperplasies.

La malade est confiée au Professeur EVRARD pour exploration de ses surrénales, exploration qui montrera l'existence d'un adénome de CONN au niveau de la surrénale gauche, adénome confirmé par l'anatomo pathologiste. Les suites opératoires furent simples, la tension artérielle se normalisa et les troubles biologiques disparurent.

CONCLUSIONS

Ce travail rapporte l'observation de deux cas de syndrome de CONN opérés et guéris.

Il ressort de ces deux observations l'importance de la clinique irremplaçable représentant la base du diagnostic, même si elle n'a qu'une valeur d'orientation, d'autant plus que la symptomatologie est souvent incomplète.

Si les investigations radiologiques n'ont pour seul mérite que d'éliminer une cause reno vasculaire, ce sont les signes biologiques qui ont permis d'aboutir au syndrome de CONN, l'hypokaliémie et les dosages radio immunologiques de renine et d'aldostérone restant les éléments majeurs. On ne peut regretter que ces dosages ne puissent être pratiqués que par des centres hautement spécialisés.

La grande difficulté restant toujours la différenciation entre Adénome de CONN et hyperplasie bilatérale des surrénales.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - BROWN (J.J.), FRASER (R), LEVER (A.F), ROBERTSON (J.I.S)
"Potassium et concentration de la renine plasmatique au cours de l'hyperaldostéronisme primaire".
Semaine des Hôpitaux. pathol. biol., 1968, 16, 9-10, pp 555 - 557
- 2 - CAPPOEN (J.P), JAILLARD (J.)
Les hyperaldostéronismes primaires - Diagnostic positif et différentiel
Lille Médical, 1972, 17, 5, pp 771 - 798
- 3 - CONN (J.W)
L'aldostéronisme primaire, un nouveau syndrome clinique
J. Lab. Clin. Med., 1955, 45, 1, pp 3 - 17
- 4 - CONN (J.W), KNOPF (R.F), NESBIT (R.U)
Caractères cliniques de l'aldostéronisme primitif après analyse de 145 cas.
Am. J. Surg., 1964, 107, 1, pp 159 - 172 (Import. Bibliogr.)
- 5 - CORVOL (P.), MENARD (J), BERTAGNA (X)
Dosages radioimmunologiques de l'aldostérone et de l'activité renine plasmatique. Application au diagnostic de l'hyperaldostéronisme primaire.
Ann. Endocrinolo. Paris, 1973, 34, pp. 57 - 65
- 6 - CORVOL (P.), MENARD (J.), MILLIEZ (P.)
Place des antialdostérones dans le traitement de l'hypertension artérielle.
Rev. Prat., 1973, 23, 9, pp 671 - 679 (23 ref)
- 7 - CORVOL (P.), BERTAGNA (X.), MENARD (J.) MILLIEZ (P.)
Nouvelles méthodes d'exploration clinique du métabolisme de l'aldostérone
G.M. de France, 1973, 80, 18, pp 3 075 - 3083
- 8 - DEROT (M.) et collab.
Hyperaldostéronisme primaire ; problèmes diagnostiques et thérapeutiques - A propos de 4 syndromes de CONN
Presse Médicale, 1964, 72, pp 2 901 - 2 906

- 9 - FOREST (M.)
Histologie normale de la surrénale et les aspects anatomo pathologiques du syndrome de CONN
La rev. de Med., 1971, 38, pp 2 403 - 2411
- 10 - FOURNIER (A.)
Le Syndrome de CONN
Liberté Medi., 1973, 4, 1, pp 5 - 20
- 11 - FOURNIER (A.)
Diagnostic du syndrome de CONN
Rev. de Med. 1971, 12, 38, pp 2 403 - 2 428
- 12 - FOURNIER (A.)
Hyperaldostéronisme primaire - Differenciation entre adénome et hyperplasie primitive des surrénales et indications opératoires
Presse Medicale, 1971, 79, 54, pp 2 492 - 2 493
- 13 - FRASER et collab.
Le contrôle de la sécrétion d'Aldostérone et son rôle dans le diagnostic de l'hyperaldostéronisme
Scot. Med J., 1969, 14, 420
- 14 - FROMENT (A.), MILOW (H.)
Le Traitement des hyperaldostéronismes
Cahiers médico lyonnais 1971, 47, 31, pp 3 317 - 3 323 (24 ref)
- 15 - GLAZ (E.) , VECSEI (P.)
Aldostérone
Pergamon Press London 1971, 1 vol. 626 p.
- 16 - GUEDON (J.), CHAPMAN (A.)
Hyperaldostéronisme primaire et secondaire
Encyclopédie Medico chirurgicale glandes endocrines, 1969
tome 2
- 17 - GUEDON (J.), CHAPMAN (A.)
Les hypertensions avec hypokaliémie - Syndrome de CONN et hypertension reno vasculaires
Rev. Prat. 1965, 15, 28, pp 3 675 - 3 685
- 18 - HARDELIN (J.), GIUDICELLI (C.), RICHARD (G.), GUILBAUD(J)
TOURETTE (G;), ANTOINE (H.), DASBERNARD (A.)
L'hyperaldostéronisme primaire : intérêt diagnostique de la kalisialie sous maxillaire
Lyon Med, 1973, 230, 18, pp 623 - 625

- 19 - JOFFRE (F.) et collab.
La phlébographie surrénalienne
Revue de Médecine, 1971, 38, pp 2 395 - 2 400
- 20 - MILLIEZ (P.) et collab.
Le syndrome de CONN - Etude analytique de 9 cas
Acquis. Med. rescentes., 1965, p.27 - 38 expansion Edit.
Paris 1965
- 21 - MULLER (J.)
Regulation of Aldosterone Biosynthesis
Springer Verlag Berlin - Heidelberg - New York 1971
1 vol. 137 p.
- 22 - PERLEMUTER (L.)
Hyperaldostéronisme primitif
Cahiers intégrés de Médecine 1972, 36, pp.107 - 110
- 23 - PROYE (C.)
Hyperaldostéronisme primaire - Syndrome de CONN
Cah. Coll. Med. Hôp. Paris, 1964, 5, 5 035/6, pp.503 - 516
- 24 - ROMANI (J. D.)
Hyperaldostéronisme primaire - Syndrome de CONN
Cah. coll. med. Hôp. Paris 1964, 5, 5 035/6, 503 - 516
- 25 - SYMINGTON (T)
Fonctional pathology of the human adrenal
E et S Livingstone, 1969
- 26 - SILEN (W.) et collab.
Management of primary aldosteronism ; evaluation of potassium
and sodium balance, technic of adrenalectomy and operative
results in 24 cases
Ann. Surg., 1966, 164, pp. 600 - 610
- 27 - VAYSSE (J.) AUVERT (J.) DURAND (L.)
Rapport présenté au 74e congrès français de chirurgie -
Traitement chirurgical de l'hypertension artérielle - Indications
et résultats MASSON, 1972, pp. 25 - 35

.../...

- 28 - VEYRAT (R.) et collab.
 Physiopathologie des hypertensions artérielles d'origine endo-
 criennes
 Helv. Med. Acta, 1968, suppl. 48, 5
- 29 - WOTMAN (S.), BAER (L.), MANDEL (I. D) LARAGH (J. A)
 Sub maxillary potassium concentration in true and pseudo
 primary aldosteronism
 Arch. Int. Med. 1970, 126, p. 248

"Par délibération de son conseil en date du 10 Novembre 1972, l'Université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ou mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs".

VU, le Président de Thèse,

VU, le Doyen de la Faculté,

VU et permis d'imprimer
en référence à la délibération
du Conseil d'Université en
date du 14 Décembre 1973

Le Président de l'Université de CAEN,

